



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105491886 B

(45)授权公告日 2019.01.29

(21)申请号 201480045199.8

(22)申请日 2014.08.22

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105491886 A

(43)申请公布日 2016.04.13

(30)优先权数据
61/870,609 2013.08.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.02.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/052341 2014.08.22

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/031198 EN 2015.03.05

(73)专利权人 V·沃道里斯
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 V·沃道里斯

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 赵蓉民 张全信

(51)Int.Cl.
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)

(56)对比文件
CN 102292073 A,2011.12.21,
CN 1887269 A,2007.01.03,
US 2012003309 A1,2012.01.05,

审查员 赵奇奇

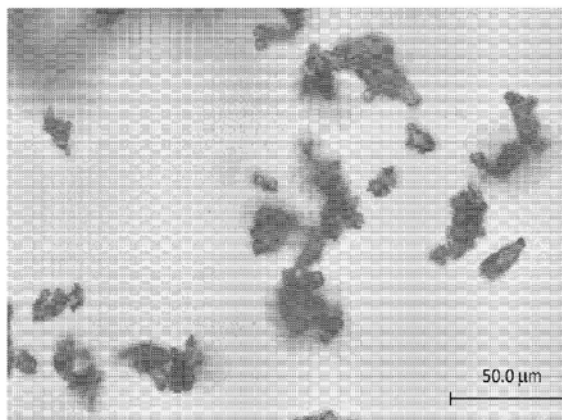
权利要求书3页 说明书34页 附图14页

(54)发明名称

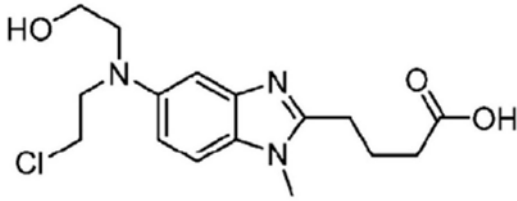
苯达莫司汀医药组合物

(57)摘要

本文提供适合医药用途的干粉苯达莫司汀的医药制剂。本文还提供了制造干粉苯达莫司汀的方法。所述医药制剂可用于例如肿瘤疾病的对用苯达莫司汀治疗敏感的任何疾病。



1. 一种苯达莫司汀或其医药学上可接受的盐和一种或多种医药学上可接受的赋形剂的喷雾干燥的固体分散体,其中在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀溶解在非水性溶剂中,或就在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀在非水性溶剂中的溶液与所述赋形剂的水性溶液组合,并且其中所述固体分散体具有相对于苯达莫司汀小于0.4%的HP1,其中HP1为下式的化合物:



2. 根据权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其包含一种或多种糖赋形剂或糖醇赋形剂。

3. 根据权利要求2所述的喷雾干燥的固体分散体,其中所述赋形剂选自甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、蔗糖、单糖、麦芽糖、海藻糖及其组合。

4. 根据权利要求2所述的喷雾干燥的固体分散体,其中苯达莫司汀与赋形剂的重量比为5:1至1:20。

5. 根据权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其包含一种或多种聚合物赋形剂。

6. 根据权利要求5所述的喷雾干燥的固体分散体,其中所述聚合物赋形剂为以下各物的聚合物:乙烯基吡咯烷酮、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯(HPMC-AS)、乙二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、乙烯基己内酰胺、醋酸纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸或其组合。

7. 根据权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其中所述非水性溶剂选自叔丁醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇、乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙腈、二氯甲烷、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、1-戊醇、乙酸甲酯、四氯化碳、二甲亚砜、六氟丙酮、三氯叔丁醇、二甲基砜、乙酸、环己烷及其混合物。

8. 根据权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其与拉铁尼伯或其医药学上可接受的盐组合使用。

9. 一种医药组合物,其包含根据权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体。

10. 根据权利要求9所述的医药组合物,其在生产释放时提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1%的HP1。

11. 根据权利要求9所述的医药组合物,其中HP1在生产释放下测量。

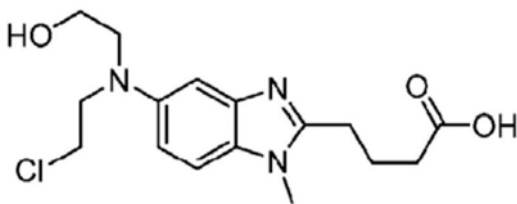
12. 根据权利要求9所述的医药组合物,其中所述喷雾干燥的固体分散体的形态和物理特性能够实现一致的粉末流。

13. 一种制备权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体的方法,其包括:

- 在非水性溶剂中苯达莫司汀以1%-100% (v/v) 溶解以形成预干燥的溶液;
- 通过一个或多个雾化喷嘴将所述非水性溶液连续地进料到干燥室中;和
- 通过连续的喷雾干燥,干燥所述预干燥的溶液。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述非水性溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和叔丁醇中的一种或多种。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述非水性溶剂为异丙醇。
16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述溶剂包括一种或多种赋形剂,并且在所述喷雾干燥的固体分散体中苯达莫司汀与赋形剂的重量比为5:1至1:20。
17. 一种制备权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体的方法,其包括以下步骤:
- a. 以连续方式组合包含苯达莫司汀的非水性预干燥的溶液与包含一种或多种医药学上可接受的赋形剂的水性预干燥的溶液;
 - b. 通过一个或多个雾化喷嘴将所述预干燥的溶液连续地进料到干燥室中;和
 - c. 通过连续的喷雾干燥,干燥所得到的组合的溶液。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述医药学上可接受的赋形剂选自甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、蔗糖、单糖、麦芽糖、海藻糖及其组合。
19. 根据权利要求17所述的方法,其中所述非水性和水性溶液以提供所述固体分散体中苯达莫司汀与赋形剂的比为5:1至1:20的速率进行组合。
20. 根据权利要求13或17所述的方法,其中所述干燥步骤包括在小于0.99atm下连续地鼓空气或惰性气体或施加真空到所述干燥室中。
21. 根据权利要求13或17所述的方法,其中所述干燥步骤包括在0.5atm至1.5atm下连续地鼓空气或惰性气体到所述干燥室中。
22. 一种苯达莫司汀或其医药学上可接受的盐和一种或多种医药学上可接受的赋形剂的喷雾干燥的固体分散体,其中在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀溶解在非水性溶剂中,或就在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀在非水性溶剂中的溶液与所述赋形剂的水性溶液组合,并且其中所述固体分散体包括按重量计小于1%的水和按重量计小于1%的非水性溶剂。
23. 权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体在制备用于口服或静脉内施用至需要其的患者的药物组合物中的用途。
24. 一种医药剂型,在医药学上可接受的容器中其包含权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其中所述量的HP1在生产释放时存在。
25. 根据权利要求24所述的医药剂型,其可在5分钟内复溶成医药学上可接受的可注射形式。
26. 一种口服医药剂型,其包含权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体,其中所述量的HP1在生产释放时存在。
27. 一种苯达莫司汀或其医药学上可接受的盐和一种或多种医药学上可接受的赋形剂的喷雾干燥的固体分散体,其中在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀溶解在非水性溶剂中,或就在喷雾干燥之前将所述苯达莫司汀在非水性溶剂中的溶液与所述赋形剂的水性溶液组合,并且其中所述固体分散体具有相对于苯达莫司汀小于0.15%的HP1,其中HP1为下式的化合物:



28. 一种生产权利要求1所述的喷雾干燥的固体分散体的方法,其包括控制在所述固体分散体中苯达莫司汀降解物的浓度,使得HP1的浓度小于0.4%苯达莫司汀的面积百分比且在生产释放时总降解物的浓度小于3.5%。

苯达莫司汀医药组合物

[0001] 领域

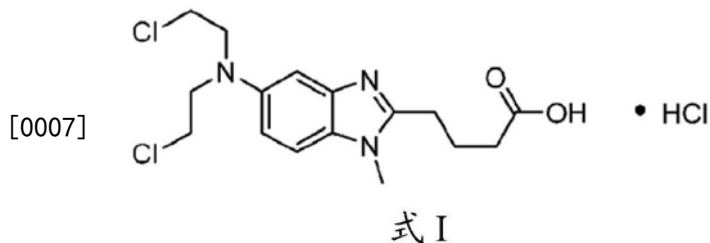
[0002] 本文提供用于治疗各种疾病状况,特别是肿瘤疾病和自身免疫性疾病的医药组合物。有用的医药组合物包含氮芥,特别是氮芥苯达莫司汀,例如苯达莫司汀盐酸盐。

[0003] 背景

[0004] 以下描述包括可对理解本发明的实施方案有用的信息。并非承认任何这样的信息都是现有技术或与本发明要求的实施方案相关,或者任何特定或含蓄提及的出版物皆为现有技术。

[0005] 氮芥由于在水溶液中的高反应性而可能难以配制成医药,且它们常以冻干形式供应施用,冻干形式需要通常在给药之前由熟练的从医人员在水中复溶。一旦处于水溶液中,氮芥就会因水解而经历降解;因此,复溶的产物应该在其复溶之后尽快地向患者施用。

[0006] 苯达莫司汀,4-[5-[双(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑基]丁酸根据式I包括苯并咪唑环和活性氮芥。



[0008] 苯达莫司汀还由以下鉴别:5-(双(2-氯乙基)氨基)-1-甲基-2-苯并咪唑丁酸; HSDB 7763;SDX105;SDX-105和UNII-9266D9P3PQ。苯达莫司汀通过化学文摘登记编号16506-27-7和3543-75-7(盐酸盐)进一步鉴别。

[0009] 苯达莫司汀最初在1963年在德意志民主共和国(GDR)合成且在1971-1992年在该地区可以名称Cytostasan®得到。自此,苯达莫司汀在德国以商品名称Ribomustin®上市。苯达莫司汀在德国已经广泛用于治疗慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤和乳腺癌。

[0010] 由于其在水溶液中降解(像其他氮芥一样),苯达莫司汀目前作为冻干制品供应。苯达莫司汀的当前冻干制剂(Ribomustin®、Treanda®)含有作为白色粉末的以无菌冻干形式的苯达莫司汀盐酸盐和甘露醇以便在复溶之后静脉内使用。冻干制剂成品在暴露于光时会不稳定。因此,该产品储存在棕色或琥珀色玻璃瓶中。苯达莫司汀的当前冻干制剂含有可在药物物质生产期间和/或在制成成品药物产品的冻干过程期间出现的降解产物。

[0011] 当前,苯达莫司汀药物产品Ribomustin®配制成冻干粉以便以100mg药物/50mL小瓶或25mg药物/20mL小瓶注射。在尽可能临近患者施用时将这些小瓶打开并复溶。将产品用40mL(对于100mg规格)或10mL(对于25mg规格)的无菌注射用水复溶。复溶的产物在500mL足量的0.9%氯化钠水溶液中进一步稀释以便注射。施用途径是经30-60分钟静脉内输注。

[0012] 在用灭菌注射用水复溶之后,Ribomustin®的小瓶在室温储存下稳定7小时的时间或者在2-8°C下储存稳定6天。500mL混合溶液必须在小瓶复溶的7小时内向患者施用(假

设混合物在室温下储存)。

[0013] 目前,苯达莫司汀药物产品**Treanda®**配制成冻干粉以便用100mg药物/50mL小瓶或25mg药物/20mL小瓶注射。在尽可能临近患者施用时将这些小瓶打开并复溶。将产品用20mL(对于50mg规格)或5mL(对于25mg规格)的灭菌注射用水复溶。复溶的产物在500mL足量的0.9%氯化钠水溶液中进一步稀释以便注射。作为用于注射的0.9%氯化钠的供选物,可考虑2.5%葡萄糖/0.45%氯化钠用于注射。施用途径是经30-60分钟静脉内输注。

[0014] 在用杀菌注射用水复溶之后,**Treanda®**的小瓶在室温储存(15-30℃)下稳定3小时的时间或者在2-8℃下储存稳定24小时。500mL混合溶液必须在该时间内向患者施用。

[0015] **Ribomustin®**冻干粉难以复溶。临床报道指出复溶可能需要至少15分钟且可能需要长达30分钟。**Treanda®**也难以复溶。**Treanda®**的标签指示需要5分钟复溶。除了对于负责复溶该产品的医护专业人员而言麻烦且费时之外,在复溶过程期间苯达莫司汀长时间暴露于水中由于产品因水而水解而增加效价损失和杂质形成的潜在性。

[0016] 因此,存在对于易于复溶且具有比苯达莫司汀的当前冻干制剂(冻干粉)更好的杂质分布的苯达莫司汀的干粉制剂的需要。

[0017] 概述

[0018] 本文提供氮芥的稳定组合物,特定而言干粉苯达莫司汀,及其用于治疗例如肿瘤疾病和自身免疫性疾病的各种疾病状况的方法。

[0019] 另一方面,本文提供包含苯达莫司汀的固体分散体。所述固体分散体可显示出较大的稳定性和较少的杂质。在某些实施方案中,所述固体分散体包含有限量的杂质。在某些实施方案中,所述固体分散体例如在储存之后提供有限量的杂质。

[0020] 一方面,本文提供包含苯达莫司汀的固体分散体的医药组合物。所述医药组合物可显示出较大的稳定性和较少的杂质。在某些实施方案中,所述医药组合物包含有限量的杂质。在某些实施方案中,所述医药组合物例如在储存之后提供有限量的杂质。

[0021] 虽然并非想要受任何特定的操作原理限制,但认为本文提供的组合物的增加的稳定性由在生产和储存期间活性组分的水性暴露有限以及固体分散体的热力学性质及在冻干和供选干燥形式之间干燥和固态形成机制的差别而产生。具体地讲,本文提供在显著较低程度地(如果有的话)暴露于水性物质的情况下制备组合物的方法。

[0022] 另一方面,本文提供包含一种或多种所述医药组合物的医药剂型。所述医药剂型通常包含以足以提供所要剂量的活性组分给有需要的患者的量的一种或多种所述医药组合物。所述医药剂型通常还包含可用于储存、运输和/或复溶所述医药组合物的容器和/或包装。

[0023] 另一方面,本文提供制备苯达莫司汀干粉的方法。所述方法可用于制备本文提供的干粉和医药组合物。在某些实施方案中,所述方法包括干燥苯达莫司汀在非水性溶剂中的溶液。在某些实施方案中,所述方法包括以连续方式组合在非水性溶剂中的苯达莫司汀与在非水性溶液中的一种或多种医药学上可接受的赋形剂。值得注意地,这些方法可提供具有本文所述的有利纯度和稳定性的苯达莫司汀干粉和苯达莫司汀医药组合物。

[0024] 另一方面,本文提供例如可用于所述制备方法的制剂。在某些实施方案中,所述制剂包含苯达莫司汀、水性赋形剂和非水性溶剂。在某些实施方案中,本文提供例如可用于制备苯达莫司汀医药组合物和苯达莫司汀干粉的方法的制剂套组。在某些实施方案中,所述

套组的一种制剂包含在水性溶液中的水性赋形剂,且在所述套组中的另一制剂包含在非水性溶剂中的苯达莫司汀。在所述套组中的制剂可例如以连续方式组合以生成苯达莫司汀干粉或苯达莫司汀医药组合物。

[0025] 所述医药组合物和干粉可用于治疗增殖和自身免疫性病状。因此,另一方面,本文提供治疗有需要的患者的医学病状的方法。所述方法通常包括向有需要的患者施用本文提供的医药组合物。所述医药组合物通常在水性溶液中复溶以便向患者静脉内施用。可治疗的病状包括增殖疾病和自身免疫性疾病。

[0026] 附图简述

[0027] 图1提供可用于制造苯达莫司汀干粉的具有在线静态混合和1-液相喷嘴的喷雾干燥系统;

[0028] 图2提供可用于制造苯达莫司汀干粉的1-液相喷雾嘴的详图;

[0029] 图3提供可用于制造苯达莫司汀干粉的具有2-液相喷嘴的喷雾干燥系统,其中混合在喷嘴内进行;

[0030] 图4提供可用于制造苯达莫司汀干粉的2-液相喷雾嘴的详图;

[0031] 图5提供在120ml纯乙醇中由600mg苯达莫司汀盐酸盐和3000mg Plasdane K-17 (聚乙烯吡咯烷酮,PVP)制造的喷雾干粉的XRPD衍射图;

[0032] 图6提供在40ml纯甲醇中由300mg苯达莫司汀盐酸盐和900mg HPMC-AS制造的喷雾干粉的XRPD衍射图;

[0033] 图7提供在120ml纯乙醇中由600mg苯达莫司汀盐酸盐和3000mg Plasdane K-17 (聚乙烯吡咯烷酮,PVP)制造的喷雾干粉的热解重量分析(TGA);

[0034] 图8提供在40ml纯甲醇中由300mg苯达莫司汀盐酸盐和900mg HPMC-AS制造的喷雾干粉的热解重量分析(TGA);

[0035] 图9提供由溶解于70ml水中的1190mg甘露糖醇和在70ml乙醇中的700mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉在制造之后马上得到的XRPD衍射图;

[0036] 图10提供由溶解于70ml水中的1190mg甘露糖醇和在70ml乙醇中的700mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉在制造之后2个月得到的XRPD衍射图;

[0037] 图11提供显示出由溶解于70ml水中的1190mg甘露糖醇和在70ml乙醇中的700mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉的粒子的光学显微图像;

[0038] 图12提供由溶解于70ml水中的2380mg甘露糖醇和在70ml正丙醇中的1400mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉在制造之后2个月得到的XRPD衍射图;

[0039] 图13提供由溶解于70ml水中的1390mg甘露糖醇和在70ml中的700mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉的热解重量分析(TGA);

[0040] 图14提供由溶解于70ml水中的2380mg甘露糖醇和在70ml正丙醇中的1400mg苯达莫司汀制造的喷雾干粉的热解重量分析(TGA);

[0041] 图15提供由溶解于70ml水中的1190mg甘露糖醇和在70ml中的700mg苯达莫司汀盐酸盐制造的喷雾干粉的差示扫描量热测定(DSC)。

[0042] 例示性实施方案的描述

[0043] 本文提供可用于治疗受试者的增殖疾病的苯达莫司汀组合物和方法。还提供了可用于所述方法的剂型。

[0044] 定义

[0045] 除非另外指出,否则在提到本文提供的化合物时,以下术语具有以下含义。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本领域的普通技术人员通常所理解的意义相同的意义。如果在本文中对于一个术语存在多种定义,则除非另有说明,否则在该部分中的那些定义占优。

[0046] 术语“固体分散体”是指包含聚合物基质和药物的固体产物。基质可为结晶或无定形的。药物可以分子、以例如团簇的无定形粒子或以结晶粒子分散。在某些实施方案中,固体分散体以任何以下形式或其任何组合:a)简单的低共熔混合物,b)固溶体(连续、不连续、替代性、间质性、无定形的),c)玻璃溶液,和d)在结晶载剂中的无定形沉淀物。在某些实施方案中,可遇到某些更复杂的组合,即,在同一样品中,一些分子以团簇存在,而一些以分子分散。

[0047] 冶金、地质、化学和化学工程领域的普通技术人员熟知固体分散体的物理、形态、机械及其他性质不仅可取决于组成,而且取决于获得分散体的方法(例如,经由自热熔体快速淬火或通过老化循环)。这主要归因于这些动力学事件对结果产生的分散体的固体晶格和表面热力学的影响。例如,具有相同组成、但经由不同制造方法获得的药物产品的固体分散体可具有不同的溶解度,从而热力学更稳定的固体分散体比热力学不太稳定的固体分散体的溶解性小。固体分散体在例如储存期限、生物利用度、形态、密度、颜色和可压实性的性质方面也可不同。因此,药物产品的固体分散体的特性的变化是调节其物理和药理学性质的许多方面中的一个。

[0048] 术语“基本不含降解物”或“基本缺乏降解物”是指组合物包含至少85重量%或90重量%,在某些实施方案中,95重量%、98重量%、99重量%或100重量%的组合物的指定组分。在某些实施方案中,在本文提供的方法和化合物中,组合物基本不含降解物。

[0049] 本文使用的术语“配制”是指制备以适合对优选为人类的哺乳动物患者施用的形式的例如苯达莫司汀的药物。因此,“配制”可包括加入医药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0050] 本文使用的术语“干粉”或“干粉制剂”是指通过连续干燥如喷雾干燥或流化床干燥非水性溶液或水性溶液或水性溶液和非水性溶液的组合获得的任何固体材料。非水性溶液可含有一种或多种非水性溶剂。优选,干粉制剂为固体材料通过喷雾干燥由一种或多种非水性溶剂构成的溶液获得的制剂,更优选非水性溶剂为正丙醇。

[0051] “稳定的医药组合物”意指具有足以具有作为医药产物的效用的稳定性的任何医药组合物。优选,稳定的医药组合物具有足以允许在优选-20℃至40℃、更优选约2℃至约30℃的方便温度下储存例如产物的储存期限的相当长时间的稳定性,所述时间可短至一个月,而通常为6个月或更久,更优选为1年或更久,甚至更优选为24个月或更久,且甚至更优选为30个月或更久。储存期限或截止期可为活性成分降解到低于90%纯度的点的时间量。对于本发明描述,稳定的医药组合物包括提及具有特定范围的如本文所述的杂质的医药组合物。优选地,稳定的医药组合物为如下医药组合物,其具有活性成分的最低限度降解,例如,在2-30℃下储存2-3年的时间,其保留至少约85%,优选至少约90%且更优选至少约95%的未降解的活性物。

[0052] “稳定的干粉制剂”意指具有例如在本文中对于稳定医药组合物类似地限定以具

有作为医药产物的效用的特性的足够稳定性的任何干粉制剂。

[0053] “降解”意指活性物例如由于水解而经历化学结构方面的改变。

[0054] 本文使用的术语“治疗有效量”是指将在某种程度上减轻正治疗的病症的一种或多种症状的正施用的化合物的量。关于肿瘤的治疗，治疗有效量是指具有以下效应的量：(1) 减小肿瘤的尺寸，(2) 抑制(亦即，在某种程度上减缓，优选中止)肿瘤转移；(3) 在某种程度上抑制(亦即，在某种程度上减缓，优选中止)肿瘤生长，和/或(4) 在某种程度上减轻(或，优选消除)与该癌症相关的一种或多种症状。治疗有效量还可指防止疾病在可易感疾病但尚未染上或表现出该疾病的症状(预防性治疗)的动物中出现的疾病。另外，治疗有效量可为增加受终期病症所苦的患者预期寿命的量。在连续两日以单一剂量给予的情况下，用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤的苯达莫司汀的典型治疗有效剂量可为约60-120mg/m²。该循环可每3-4周重复。为了治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)，苯达莫司汀可在第1天和第2天以约80-100mg/m²给予。该循环可在约4周之后重复。为了治疗霍奇金氏病(II-IV期)，苯达莫司汀可以“DBVBe方案”给予，其中在第1天和第15天给予柔红霉素25mg/m²，在第1天和第15天给予博来霉素10mg/m²，在第1天和第15天给予长春新碱1.4mg/m²和在第1-5天给予苯达莫司汀50mg/m²，约每4周重复该循环。对于乳腺癌，在第1天和第8天给予苯达莫司汀(120mg/m²)可与在第1天和第8天给予甲氨喋呤40

[0055] mg/m²和在第1天和第8天给予5-氟尿嘧啶600mg/m²相组合，约每4周重复该循环。作为乳腺癌疗法的第二线路，可在第1天和第2天以约100-150mg/m²给予苯达莫司汀，约每4周重复该循环。

[0056] 本文使用的“肿瘤性”是指异常生长的肿瘤，所述生长由于细胞增殖未经历通常的生长限制而出现。本文使用的“抗癌剂”为抑制、消除、延迟或逆转细胞的肿瘤性表型的任何化合物、组合物、混合物、共混合物或掺合物。

[0057] 本文使用的“过度增殖”为细胞响应特定的生长因子而生产过剩。“过度增殖性病症”为其中细胞响应特定生长因子而过度生产的疾病。所述“过度增殖性病症”的实例包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、子宫内膜异位、癌症、黄斑变性病症和例如前列腺增大的良性生长病症。

[0058] 本文使用的术语“小瓶”是指任何坚硬或柔韧的有壁容器。

[0059] 本文使用的“控制”意指在适当的地方设置过程控制以促进实现对事物的控制。例如，在给定情况下，“控制”可意指定期或随机地试验各批或多批的样品；将降解物的浓度设定为释放质量标准；选择工艺条件，例如在预干燥溶液或分散体中使用正丙醇或叔丁醇和/或其他有机溶剂，从而保证活性成分的降解物浓度不会不可接受地高；选择工艺方案，例如使用连续干燥，从而保证活性成分的降解物浓度不会不可接受地高；等。通过对降解物的量建立释放质量标准来控制降解物，可用于促进医药产品容易地通过例如美国食品药品监督管理局的管理机构和在其他国家或地区的类似机构(“机构”)对医药产品的管理批准。

[0060] 本文使用的术语“医药学上可接受的”意指该事物在医药学上是可接受的，例如医药组合物的组分(包括容器)不会造成药理学活性的不可接受的损失或不可接受的不良副作用。医药学上可接受的组分的实例由在Rockville, Md的美国药典委员会在1990年通过的美国药典(USP)、国家处方集(NF)和美国食品药品监督管理局出版的FDA非活性成份指南1990、1996(这两者在此都通过引用结合到本文中来，包括任何附图)中提供。还可使用符合

必要限制和/或质量标准的USP/NF之外的其他级别的溶液或组分。

[0061] 本文使用的术语“医药组合物”将意指在如下条件下制成的组合物,其适合向人类施用,例如,其可在优质生产规范(GMP)条件下制造且含有医药学上可接受的赋形剂,例如不限于稳定剂、膨松剂、缓冲剂、载剂、稀释剂、媒剂、增溶剂和粘合剂。本文使用的“医药组合物”包括但不限于一种或多种预干燥溶液或分散体以及准备在复溶干粉制剂之后注射或输注的液体形式。

[0062] 本文使用的“医药剂型”意指以片剂形式(通常称为单一口服固体剂型)或在容器中且以适合复溶并以一份或多份剂量,通常约1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-10或约1-20份剂量施用的本文公开的医药组合物。优选,本文使用的“医药剂型”意指在容器中且以适合复溶并以一份或多份剂量,通常约1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-10或约1-20份剂量递送的本文公开的干粉医药组合物。医药剂型可包括小瓶或注射器或其他合适的医药学上可接受的容器。适于注射或输注用途的医药剂型可包括包含活性成分的无菌水性溶液或分散体或用以临时制备无菌可注射或难溶的溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,最终剂型应该在生产和储存条件下无菌、流态化并稳定。液体载剂或媒剂可为溶剂或液体分散介质,例如包括水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇或液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯及其合适的混合物。微生物生长的预防可通过例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等各种抗菌剂和防真菌剂来完成。

[0063] “医药学上可接受的盐”是指本文提供的化合物的任何盐,其保留其生物性质且其没有毒性或者另外对于医药用途不会不合需要。所述盐可衍生自本领域公知的多种有机和无机抗衡离子。所述盐包括但不限于:(1)与例如以下各物的有机或无机酸形成的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、环己基胺磺酸、奎尼酸、粘康酸等酸;或(2)如下形成的盐,在母体化合物中存在的酸性质子(a)被例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子的金属离子或例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化锌酸和氢氧化钡的碱金属或碱土金属氢氧化物,氨置换或(b)与以下各物配位:有机碱,例如脂肪酸、脂环酸,或芳族有机胺,例如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、皮考啉、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡糖胺哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲铵等。

[0064] 医药学上可接受的盐还包括(仅举例而言并且不限于)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等,且当化合物含有碱性官能团时,无毒有机或无机酸的盐,例如例如盐酸盐和氢溴酸盐的氢卤化物、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、乙醇酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酰盐、月桂酸盐、甲烷磺酸

盐(甲磺酸盐)、乙烷磺酸盐、1,2-乙烷-二磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(苯磺酸盐(besylate))、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸盐、葡萄糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、粘康酸盐等。

[0065] 本文使用的术语“赋形剂”意指用于将活性医药成分(API)配制成医药制剂的物质;在一个优选的实施方案中,赋形剂不会降低或干扰API的主要治疗效果。优选,赋形剂是治疗惰性的。术语“赋形剂”涵盖载剂、稀释剂、媒剂、增溶剂、稳定剂、疏松剂和粘合剂。赋形剂也可为作为生产过程中的间接或无意结果而在医药制剂中存在的那些物质。优选,赋形剂被批准或被认为对人类或动物施用是安全的,例如通常将其视为安全(GRAS)物质。GRAS物质由食品药品监督管理局在联邦管理法规(C.F.R.)中的21C.F.R.§182和21C.F.R.§184中列出,其以引用的方式结合到本文中。优选的赋形剂包括但不限于己糖醇,包括甘露糖醇等。

[0066] 术语“水性赋形剂”是指可溶解于水性溶剂中的如上定义的赋形剂。在某些实施方案中,水性赋形剂能够优先于非水性溶剂分溶到水性溶剂中。

[0067] 术语“非水性赋形剂”是指可溶解于非水性溶剂中的如上定义的赋形剂。在某些实施方案中,非水性赋形剂能够优先于水性溶剂分溶到非水性溶剂中。

[0068] 术语“有机溶剂”意指能够溶解其他物质的通常为液体的有机材料。

[0069] 本文使用的“微量的有机溶剂”意指溶剂量等于或低于对于例如如由ICH准则(International Conferences on Harmonization, Impurities-Guidelines for Residual Solvents.Q3C.Federal Register.1997;62(247):67377)推荐的对于医药产品的推荐水平。下限为可检测出的最小量。

[0070] 术语“释放”或“在释放时”意指药物产品符合释放质量标准且可对于其预定医药用途使用。

[0071] 组合物

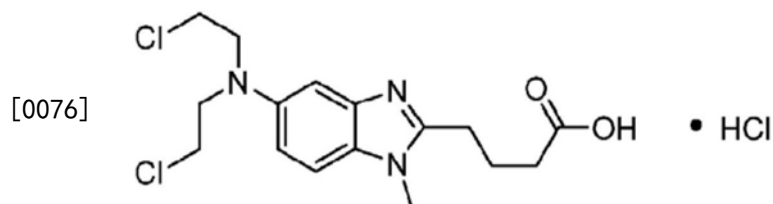
[0072] 本文提供苯达莫司汀的固体分散体和包含所述固体分散体的医药组合物。所述医药组合物可显示出较大的稳定性和较少的杂质。在某些实施方案中,所述组合物包含有限量的杂质。在某些实施方案中,所述组合物在储存之后提供有限量的杂质。认为本文提供的组合物的增加的稳定性是由在生产和储存期间活性组分的水性暴露有限以及固体分散体的热力学性质及在冻干和供选干燥形式之间干燥和固态形成机制的差别而产生。

[0073] 所述组合物可由如本文所述连续干燥苯达莫司汀获得。在某些实施方案中,固体形式比目前可得的苯达莫司汀冻干粉更易于复溶。此外,在复溶之前,在储存干粉时或在复溶和混合之后,所述组合物可提供与Ribomustin®和/或Treanda®相比关于尤其是HP1、苯达莫司汀二聚物和苯达莫司汀乙酯的某些杂质的更好杂质分布。

[0074] 因为其由于因水水解而在水性溶液中的不稳定性,苯达莫司汀需要干燥成干粉以制得适合医药用途的产物。在冻干药物产品生产期间,在冻干之前,通常需要水性溶液来填充。因此,在冻干苯达莫司汀及其他氮芥的混配和填充过程期间使用水性溶液可引起药物产品的降解。如本文所述的连续喷雾干燥提供在苯达莫司汀和水之间非常短的接触时间,因此抑制降解产物的产生。另外,喷雾干燥提供均匀的干粉粒子,其由于干粉的表面积增加

而提供增强的复溶性质。

[0075] 所述组合物包含苯达莫司汀或其医药上可接受的盐。苯达莫司汀为4-{5-[双(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑基}丁酸,描绘成以式I的盐酸盐:



[0077] 式I。

[0078] 苯达莫司汀可以本领域的技术人员已知的任何化学形式。在某些实施方案中,所述苯达莫司汀为苯达莫司汀的医药学上可接受的盐。在特定的实施方案中,所述苯达莫司汀为苯达莫司汀的盐酸盐,如在式I中所描绘。

[0079] 所述苯达莫司汀可为结晶或无定形的或者为结晶苯达莫司汀和无定形苯达莫司汀的混合物。在某些实施方案中,所述苯达莫司汀为结晶。结晶苯达莫司汀可以本领域的技术人员已知的任何晶型或者晶型的混合物。在特定的实施方案中,所述苯达莫司汀为无定形的。

[0080] 在有利的实施方案中,所述苯达莫司汀以固体形式。在特定的实施方案中,所述苯达莫司汀以固体分散体的形式。所述固体形式可为干燥的固体分散体、流化床喷雾干燥的固体分散体或颗粒化固体分散体。在某些实施方案中,所述固体形式为热熔挤出的固体分散体。在某些实施方案中,所述固体形式为冷冻干燥的固体分散体。制备固体形式的技术在本文中详细描述。

[0081] 所述固态分散体可显示出较大的稳定性和较少的杂质。在某些实施方案中,所述固态分散体包含有限量的杂质。在某些实施方案中,所述固体分散体在储存之后提供有限量的杂质。所述固体分散体可为医药组合物的组分。所述固体分散体可具有在本文中对于医药组合物描述的特性中的每一种。例如,在某些实施方案中,所述固体分散体包含如本文所述的多种形式的苯达莫司汀、几乎没有的水、非水性溶剂和/或医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。在某些实施方案中,除了在固体分散体内之外,任何医药组合物可包含超出苯达莫司汀固体分散体之外的几乎没有的水、非水性溶剂和任何医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂或其组合。在某些实施方案中,固体分散体包含90%的直径小于50 μm 的粒子。在某些实施方案中,固体分散体包含90%的直径为20 μm -50 μm 的粒子。在某些实施方案中,所述粉粒的形态和物理特性能够实现一致的粉末流。

[0082] 在特定的实施方案中,本文提供包含固体形式以及一种或多种医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂的医药组合物。有利地,苯达莫司汀的医药组合物可显示出显著的稳定性或显著的纯度或者两者。认为如本文所述的苯达莫司汀的医药组合物包含几乎没有的水,由此防止苯达莫司汀的水性降解。

[0083] 在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含几乎没有的水。在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物基本不含水。在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含小于1重量%、小于0.75重量%、小于0.5重量%、小于0.25重量%或小于0.1重量%的水。

[0084] 在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含非水性溶剂。如本文所述,非

水性溶剂可促进组合物的制备。在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含微量的非水性溶剂。在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含小于1重量%、小于0.75重量%、小于0.5重量%、小于0.25重量%或小于0.1重量%的非水性溶剂。

[0085] 在某些实施方案中,所述非水性溶剂选自叔丁醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇、乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙腈、二氯甲烷、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、1-戊醇、乙酸甲酯、四氯化碳、二甲亚砷、六氟丙酮、氯丁醇、二甲基砷、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙酸和环己烷及其混合物。优选的有机溶剂包括以下溶剂中的一种或多种:乙醇、甲醇、二氯甲烷、二甲亚砷、丙醇、丁醇、异丙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)和叔丁醇及其混合物。在某些实施方案中,所述非水性溶剂选自叔丁醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇、乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙腈、二氯甲烷、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、1-戊醇、乙酸甲酯、四氯化碳、二甲亚砷、六氟丙酮、氯丁醇、二甲基砷、乙酸、环己烷及其混合物。在某些实施方案中,所述非水性溶剂选自乙醇、甲醇、丙醇、丁醇、异丙醇、叔丁醇及其混合物。

[0086] 所述固体形式或医药组合物还可包含一种或多种医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。在某些实施方案中,所述载剂、赋形剂或稀释剂可为专业技术人员认为可用的任何试剂。例示性载剂、赋形剂和稀释剂在本文中描述。

[0087] 在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含聚合物赋形剂。在特定的实施方案中,所述聚合物赋形剂能够溶解于非水性溶剂中。在某些实施方案中,所述聚合物赋形剂为以下各物的聚合物:乙烯基吡咯烷酮、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯(HPMC-AS)、乙二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、乙烯基己内酰胺、醋酸纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸或其组合。

[0088] 在某些实施方案中,所述固体形式或医药组合物包含糖赋形剂或糖醇赋形剂。医药学上可接受的喷雾干燥赋形剂可溶解于水性溶液中。在某些实施方案中,所述赋形剂选自甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、蔗糖、单糖、麦芽糖、海藻糖、葡萄糖及其组合。在某些实施方案中,所述赋形剂为甘露糖醇。

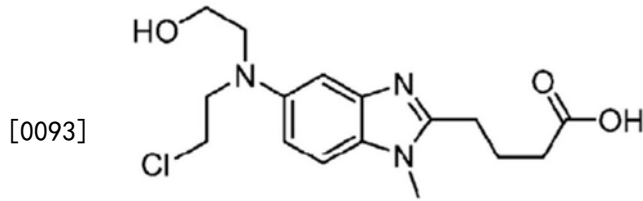
[0089] 在某些实施方案中,苯达莫司汀与赋形剂的重量比为约5:1至约1:20的苯达莫司汀:赋形剂。在某些实施方案中,苯达莫司汀与赋形剂的重量比为约1:1.7的苯达莫司汀:赋形剂。

[0090] 本文提供的组合物可具有显著的纯度和显著的稳定性。通常,稳定性通过测量在组合物中的杂质的量来评价。在特定的实施方案中,稳定性通过测量在储存一段时间之后由组合物提供的杂质的量来评价。所述组合物可在生产时或在生产之后的某一时间评价。在某些实施方案中,组合物在零时间,即在释放时评价。在某些实施方案中,组合物在生产之后1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月、18个月、24个月和/或36个月评价。储存可在专业技术人员认为合适的任何温度下进行。在某些实施方案中,储存是在-20°C至25°C下。在某些实施方案中,储存是在约2°C至约30°C下。在某些实施方案中,所述组合物在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。优选的储存温度为约5°C和约室温。组合物的组分可通过例如在实施例描述的那些技术的标准技术确定。在例示性实施方案中,组分通过溶解于非水性溶剂中、接着进行高效液相色谱法来评价。

[0091] 由于其纯度和稳定性,本文提供的组合物包含有限量的苯达莫司汀降解产物。苯

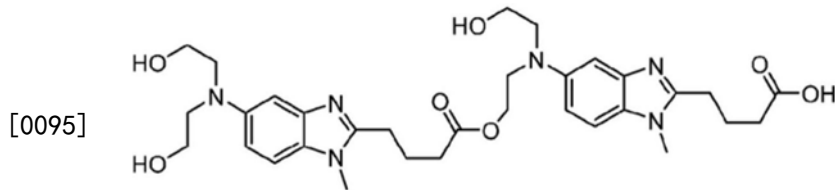
达莫司汀降解产物包括HP1、苯达莫司汀二聚物、苯达莫司汀乙酯 (BM1EE)、des-氯乙基苯达莫司汀 (BM1DCE)、HP2及其组合和多聚物。

[0092] 术语“HP1”是指式II的化合物：



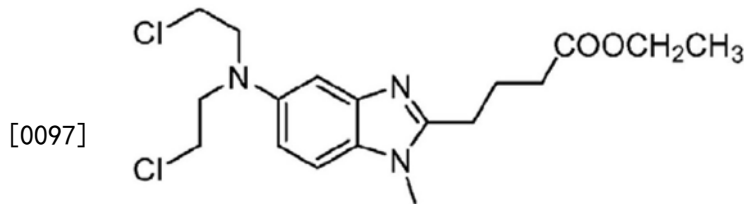
式 II。

[0094] 术语“苯达莫司汀二聚物”是指式III的化合物：



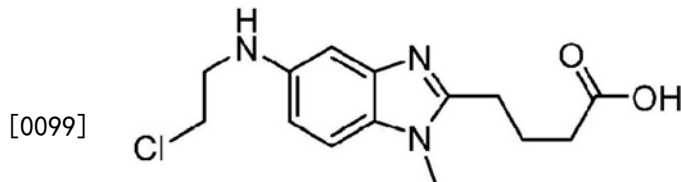
式 III。

[0096] 术语“苯达莫司汀乙酯”和“BM1EE”是指下式的化合物：



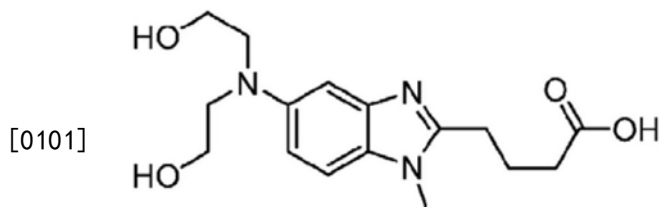
式 IV。

[0098] 术语“des-氯乙基苯达莫司汀”和“BM1DCE”提到下式化合物：



式 V。

[0100] 术语“HP2”是指式VI的化合物。



式 VI。

[0102] 在某些实施方案中，本文提供的组合物提供几乎没有的苯达莫司汀降解产物。在某些实施方案中，所述降解产物在释放时，即在零时间或在释放之后2个月、6个月、12个月、18个月、24个月或36个月测量。苯达莫司汀降解产物可通过技术人员认为合适的任何技术测量。组合物可例如通过溶解于例如甲醇的非水性溶剂中来评价。有用的测量技术包括气

相色谱、质谱和高效液相色谱 (HPLC)。苯达莫司汀降解产物相对于在组合物中苯达莫司汀的量评价。例如,苯达莫司汀降解产物的量可通过HPLC测量为相对于在HPLC迹线上苯达莫司汀面积(即,苯达莫司汀面积百分比)而言的降解产物的面积百分比。为了测量降解产物,将组合物储存在专业人员根据习惯作法认为可接受的温度下。在某些实施方案中,组合物是在-20°C至25°C下。在某些实施方案中,所述组合物在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0103] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于3.9%的所有苯达莫司汀降解产物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于3.5%的所有苯达莫司汀降解产物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于2.0%-3.9%的所有苯达莫司汀降解产物。

[0104] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.3% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.2% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.15% HP1。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1% HP1。

[0105] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.3% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.2% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.15% 苯达莫司汀二聚物。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1% 苯达莫司汀二聚物。

[0106] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.3% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.2% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1% BM1EE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1% BM1EE。

[0107] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8% BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1% BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5% BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4% BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.3%

BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.2%BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.15%BM1DCE。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1%BM1DCE。

[0108] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.4%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.3%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.2%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.15%HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.1%HP2。

[0109] 在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于2.0%-约3.9%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于约3.9%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2。在某些实施方案中,所述组合物提供相对于苯达莫司汀而言小于约3.5%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2。

[0110] 在其他实施方案中,本文提供包含本文所述的医药组合物或固体分散体中的一种或多种的医药剂型。所述医药剂型可包含提供单一剂量或多剂量的活性苯达莫司汀给有需要的患者的量的活性苯达莫司汀。在某些实施方案中,所述剂型可为约5-约500mg苯达莫司汀、约10-约300mg苯达莫司汀、约25mg苯达莫司汀、约100mg苯达莫司汀或约200mg苯达莫司汀。在特定的实施方案中,所述剂型具有本文所述的纯度和/或稳定性。在其他实施方案中,所述医药剂型包含上述量之一的整数倍。在某些实施方案中,所述剂型可在5、4、3、2或1分钟内复溶成医药学上可接受的可注射形式。在某些实施方案中,所述剂型为口服剂型。

[0111] 在某些实施方案中,本文提供具有苯达莫司汀降解物的释放质量标准的医药产品。所述释放质量标准为本文所述的量。在某些实施方案中,本文提供具有小于约3.9%、优选约2.0%-约3.9%所有苯达莫司汀降解物的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于3.9%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于2.0%-3.9%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%-约6.9%的苯达莫司汀降解物的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C-约30°C下储存。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%-约6.9%的所有HP1、苯达莫司汀二聚物、BM1EE、BM1DCE和HP2的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C-约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0112] 在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.4%-约0.8%的HP1的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言

小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的HP1的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%–约6.9%的HP1的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C–约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0113] 在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.4%–约0.8%的苯达莫司汀二聚物的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的苯达莫司汀二聚物的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%–约6.9%的苯达莫司汀二聚物的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C–约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0114] 在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.4%–约0.8%的BM1EE的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的BM1EE的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%–约6.9%的BM1EE的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C–约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0115] 在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.4%–约0.8%的BM1DCE的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的BM1DCE的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%–约6.9%的BM1DCE的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C–约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0116] 在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.4%–约0.8%的HP2的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%或0.1%的HP2的释放质量标准的医药产品。在某些实施方案中,本文提供具有相对于苯达莫司汀而言小于约6.9%、优选约5.0%–约6.9%的HP2的货架期质量标准的医药产品,其中所述产品在约2°C–约30°C下储存。在某些实施方案中,所述产品在25°C、5°C、-5°C或-20°C下储存。

[0117] 在某些实施方案中,本文提供获得对于如本文所述的苯达莫司汀产品的机构批准的方法。在该实施方案中,所述产品满足本文所述的质量标准中的一个或多个。这些方法通常包括探求具有本文所述的释放质量标准中的一个或多个的医药产品的机构批准的步骤。

[0118] 生产方法

[0119] 本文还提供制造苯达莫司汀固体分散体和医药组合物的方法。所述方法通常包括生产苯达莫司汀组合物,同时控制如本文所述的苯达莫司汀降解产物的量并控制结果产生的固体分散体的固态热力学性质。还提供了可在所述方法中使用的制剂。

[0120] 在某些实施方案中,提供生产苯达莫司汀的固体分散体的方法,其包括控制在最终产物中苯达莫司汀降解物的浓度,使得在释放时或其他方面苯达莫司汀降解物的浓度小于约3.9%,或小于约3.5%、优选至多约2.0%–约3.9%(苯达莫司汀的面积百分比),以获

得本文所述的医药组合物。在某些实施方案中,本文的苯达莫司汀产物在释放时含有不超过约0.4%-约0.8%,优选约0.4% (苯达莫司汀的面积百分比) HP1。

[0121] 在某些实施方案中,提供生产苯达莫司汀的固体分散体的方法,其包含控制在最终产物中苯达莫司汀降解物的浓度,使得在释放时HP1的浓度小于0.8%、优选0.4% (苯达莫司汀的面积百分比) 和在产物截止时期时,苯达莫司汀降解物的浓度小于约6.9%、优选至多约5.0%-约6.9%;其中所述产物在约2°C-约30°C下储存。

[0122] 如本文所述,苯达莫司汀的固体分散体可在除去有机溶剂之后获得。用于制备固体分散体的有用溶剂为叔丁醇。可使用包括以下的其他有机溶剂:乙醇、正丙醇、正丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、乙腈、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、1-戊醇、乙酸甲酯、甲醇、四氯化碳、二甲亚砜、二甲基乙酰胺、六氟丙酮、氯丁醇、二甲基砜、乙酸、环己烷、N-甲基-2-吡咯烷酮和二甲基甲酰胺。这些前述溶剂可单个地或组合地使用。有用的溶剂应该与苯达莫司汀形成稳定的溶液且不可观地降解或钝化苯达莫司汀。苯达莫司汀在所选择的溶剂中的溶解度应该高到足以在溶剂中形成药物的商业上可用的浓度。另外,溶剂应该能够例如通过喷雾干燥从苯达莫司汀的水性分散液或溶液中容易地除去。在某些实施方案中,可使用具有约0.25-300mg/mL、0.25-200mg/mL、2-80mg/mL、优选约5-40mg/mL、更优选5-20mg/mL且甚至更优选12-17mg/mL苯达莫司汀的浓度的溶液。

[0123] 可将药学上可接受的喷雾干燥赋形剂溶解于水性溶液中。有用赋形剂的实例包括而限于磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸和碳水化合物,例如乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、葡萄糖、葡聚糖、海藻糖和羟乙基淀粉。甘露糖醇为优选的赋形剂。如果需要,则可使用的其他赋形剂包括抗氧化剂,例如而限于抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、亚硫酸氢钠、丁基-羟基苯甲醚、丁基-羟基甲苯或 α -生育酚乙酸酯和螯合剂。在某些实施方案中,所述赋形剂选自甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、蔗糖、单糖、麦芽糖、海藻糖、葡萄糖及其组合。

[0124] 本文提供例示性配制和喷雾干燥操作。喷雾干燥可使用如用于喷雾干燥的标准设备进行。所述干燥操作可根据用于填充/精整的设备和设施改变。

[0125] 根据典型的实施方案,包含苯达莫司汀的非水性预干燥溶液或分散体首先在药学上可接受的混配容器中配制。含有可接受的赋形剂的水性预干燥溶液或分散体也在单独的药学上可接受的混配容器中配制。随后将两种溶液无菌过滤,且借助于在线静态混合器混合并连续地供应到喷雾干燥器中。在一个实施方案中,所述水性溶液和所述非水性溶液包含在喷雾干燥器的双液相喷嘴中的两种液体输入物(参见,图3和图4)。使用本文所述的喷雾干燥技术,将溶液喷雾干燥,直至获得在约0.01-约8.0%范围内的水分含量。为了获得这样的水分水平,可使用二次干燥。所得干粉可在约5°C-约25°C下稳定约6个月-大于约2年,优选大于约3年。所述干粉可用灭菌注射用水或其他合适的载剂容易地复溶,以提供适合例如通过胃肠外注射的内部施用的苯达莫司汀的液体制剂。对于静脉内施用,例如医药组合物的复溶液体制剂优选为溶液。

[0126] 预干燥的水性溶液或分散体通常首先在药学上可接受的容器中在周围温度下通过如下配制:1) 加入例如甘露糖醇的赋形剂(约10-约50mg/mL) 以与水(约65%的总体积)混合。预干燥的非水性溶液或分散体在药学上可接受的容器中通过如下配制:1) 在混合下加入苯达莫司汀盐酸盐,达到所要的浓度,2) 将溶液冷却到约1°C-约30°C,优选约5°C。尽

管以某一顺序提供了先前的步骤,但应理解本领域的技术人员可根据需要改变步骤的顺序和量。还可基于重量准备量。

[0127] 在喷雾干燥之前可将预干燥的水性溶液或分散体和预干燥的非水性溶液或分散体灭菌。灭菌通常例如经由0.22微米或更小的过滤器无菌过滤来进行。可使用多个灭菌过滤器。

[0128] 溶液或分散体的灭菌可通过例如辐射的本领域已知的其他方法实现。

[0129] 在灭菌之后,溶液和分散体两者都准备用于喷雾干燥。在某些实施方案中,将过滤的溶液以连续操作模式引入喷雾干燥器中。制剂可在收集容器中有效且高效地喷雾干燥。有利地,可将产物无菌填充到容器中,所述产物将以例如而不同于如本文所述且如本领域已知的小瓶销售。

[0130] 为了保证无菌,可在将产物填充到容器中之前对收集容器进行最终灭菌,其中产物将以例如而不同于小瓶销售。最终灭菌可通过例如辐射的本领域已知的方法实现。

[0131] 下文阐述用于喷雾干燥预干燥溶液或分散体的例示性方法。然而,本领域的技术人员应理解所述方法或方法的改进可根据例如但不限于预干燥溶液或分散体和喷雾干燥设备的事物进行。

[0132] 最初,将喷雾干燥器的空气流设定到所要的操作速率。该速率取决于待喷雾干燥的所要量、在喷雾干燥系统上的所要压降和喷雾干燥设备的几何结构和尺寸,且可通过如本领域已知的热和能量平衡计算。空气将借助于换热器加热。适当地调节换热器的热负荷以在喷雾室的出口获得目标温度。该温度的有用范围为约50°C-约120°C。另一有用的温度为约60°C-约90°C。特定有用的温度为约70°C-约80°C。在某些实施方案中,可使用例如氮气的高热焓的惰性气体。在某些实施方案中,高热焓的空气或惰性气体处于约0.5-约0.99大气压下。在某些实施方案中,高热焓的空气或惰性气体小于约0.5-约0.99大气压。在某些实施方案中,高热焓的空气或惰性气体为约0.5-约1.5大气压。

[0133] 紧接着,将喷雾干燥器的喷雾嘴的雾化器空气流速设定到所要的操作值。该流速取决于喷嘴的种类和几何结构及所得干粉粒子的所要性质。

[0134] 随后将水性预干燥溶液的进料速率匀变到所要流速。适当地调节进料速率以在喷雾室的出口获得目标温度。该温度的有用范围为约50°C-约120°C。另一有用的温度为约60°C-约90°C。特定有用的温度为约70°C-约80°C。

[0135] 随后将非水性预干燥溶液的进料速率匀变到所要流速。适当地调节进料速率以获得苯达莫司汀与甘露糖醇的所要比率并维持在喷雾室的出口的目标温度。在某些实施方案中,苯达莫司汀与赋形剂的比率为5:1至1:20。甘露糖醇与苯达莫司汀的优选重量比为约1-约5。甘露糖醇与苯达莫司汀的甚至更优选的重量比为约1.2-约3。甘露糖醇与苯达莫司汀的甚至更优选的重量比为约1.5-约2。甘露糖醇与苯达莫司汀的甚至更优选的重量比为约1.7。这温度的有用范围为约50°C-约120°C。另一有用温度为约60°C-约90°C。特定有用的温度为约70°C-约80°C。

[0136] 在系统处于瞬时操作条件的同时,在粉末收集系统的出口将所得干粉收集到适当的容器中。在该阶段收集的干粉不是所要的产物。系统一旦达到稳态,则将收集容器改变成充当收集容器的适当医药容器。现在收集的干粉为所要的干粉苯达莫司汀组合物。

[0137] 一旦制造出所要量的干粉苯达莫司汀,则再次关闭收集容器且以反顺序向下匀变

系统。在该阶段收集的干粉不是所要的产物。

[0138] 在喷雾干燥之后,可将苯达莫司汀干粉填充到例如小瓶的容器中。如本领域已知,通常可使用无菌粉末填充机。通常,小瓶将含有包含约10-500mg/小瓶、优选约100mg/小瓶苯达莫司汀和约5mg-2g/小瓶、优选约170mg/小瓶甘露糖醇的干粉。多种代表性样品可出于执行各种物理、化学和微生物学试验以分析产物的质量的目的而除去。

[0139] 在其他实施方案中,本文提供可用于制备本文所述的组合物的制剂。在某些实施方案中,提供包含一种或多种有机溶剂的苯达莫司汀预干燥溶液或分散体,其中所述溶液或分散体包含降低苯达莫司汀的降解水平使得在约0-24小时连续干燥期间生成的HP1量不超过约0.4%-约0.8% (苯达莫司汀的面积百分比)、优选0.40%、优选0.35%、更优选0.30%、更优选0.25%,甚至更优选0.20%的至少一种浓度的有机溶剂。该实施方案的一方面为由预干燥溶液或分散体生成的干粉。

[0140] 又一实施方案为包含一种或多种有机溶剂的苯达莫司汀预干燥溶液或分散体,其中所述溶液或分散体包含降低苯达莫司汀的降解水平以使得在连续干燥约0-24小时期间生成的苯达莫司汀乙酯的量不超过约0.5% (苯达莫司汀的面积百分比)的至少一种浓度的有机溶剂。该实施方案的一方面为由预干燥溶液或分散体生成的干粉。

[0141] 又一实施方案为包含一种或多种有机溶剂的苯达莫司汀预干燥溶液或分散体,其中所述溶液或分散体包含降低苯达莫司汀的降解水平以使得在连续干燥约0-24小时期间生成的苯达莫司汀乙酯(式IV)的量至多0.2%、优选0.1%、大于如在用于制造预干燥溶液的药物物质中所见到的苯达莫司汀乙酯浓度的至少一种浓度的有机溶剂。优选的有机溶剂为二氯甲烷、二甲亚砷、乙腈、丙酮、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、正丙醇和叔丁醇。

[0142] 在其他实施方案中,本文提供自非水性溶剂制备苯达莫司汀干粉制剂的方法。所述方法包括以下步骤:将苯达莫司汀以约5%-约100% (v/v有机溶剂以形成预干燥溶液)的浓度溶解于有机溶剂中;和连续地干燥所述预干燥溶液。在某些实施方案中,由所述方法制成的所得苯达莫司汀干粉制剂包含不超过约0.4%-约0.8%、优选0.4% (苯达莫司汀的面积百分比)HP1。在某些实施方案中,所述HP1为在释放时或在复溶苯达莫司汀的干粉医药组合物之后的零时间存在的HP1的量。所述有机溶剂的有用浓度为约90%-约100%。有用的有机溶剂包括以下溶剂中的一种或多种:甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、丙酮、乙腈、二甲亚砷、二氯甲烷、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)和叔丁醇。在特定的实施方案中,所述有机溶剂选自丙酮、乙腈、二甲亚砷、二氯甲烷、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁醇及其混合物。丙酮、乙腈、二甲亚砷、二氯甲烷、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)和叔丁醇的有用浓度为约40%-约100%。苯达莫司汀的有用预干燥浓度为约2mg/mL-约300mg/mL。苯达莫司汀的特定有用的预干燥浓度为约10mg/mL-约150mg/mL。

[0143] 在某些实施方案中,赋形剂在连续干燥之前加入。优选的赋形剂为甘露糖醇、乳糖或蔗糖。更优选的赋形剂为甘露糖醇。然而,甘露糖醇不能溶解于完全有机的溶剂体系中。因此,甘露糖醇通常首先溶解于水中。

[0144] 在某些实施方案中,在连续干燥之前一刻将甘露糖醇的水性溶液与苯达莫司汀的预干燥溶液组合。由于在苯达莫司汀和水之间相对较短的接触时间,与现有方法相比较,

HP1降解产物的量显著降低。苯达莫司汀的预干燥溶液与赋形剂的水性溶液的组合将在进入连续干燥器的主室之前进行。这两种溶液的完全混合可借助于连续混合装置实现。有用的连续混合装置为在线静态混合器。有用的连续组合系统为热熔挤出机。有用的连续干燥系统为喷雾干燥系统或流化床干燥系统。特定有用的连续干燥系统为喷雾干燥系统。

[0145] 在其他实施方案中,提供一种干燥方法,其中预干燥的苯达莫司汀溶液与赋形剂水性溶液在喷雾干燥室内的双液流喷嘴中组合。

[0146] 在制备苯达莫司汀干粉制剂的有用方法中,喷雾干燥预干燥溶液包括:i)将喷雾干燥器空气流温度设定在约40°C-约120°C的操作温度下;ii)根据预干燥溶液的所要流速并通过适当的质量和能量平衡计算将喷雾干燥器空气流设定到适当的流速;iii)根据所要干燥粒子性质将喷雾干燥器雾化器空气流调节到适当的速率;iv)将进入喷雾干燥器的预干燥溶液的流速匀变到对于喷雾干燥系统的尺寸适当的值;v)将进入所述喷雾干燥器的含有所述赋形剂的水性溶液的流速设定到通过适当质量平衡计算的速率,以获得在所述最终干粉中苯达莫司汀与赋形剂的所要重量比;vi)将在匀变操作期间生成的干粉收集到单独的容器中;vii)一旦已经获得稳态条件,则转到另一容器(该容器含有所要的干粉);viii)连续地操作所述喷雾干燥器历时足够的时间,从而获得所要量的苯达莫司汀干粉;和ix)一旦已经生成所要量,则转到匀速降下的粉末收集容器。有用的制剂包含约15mg/mL的浓度的苯达莫司汀和约25.5mg/mL的浓度的甘露糖醇。

[0147] 在某些实施方案中,本文提供根据本文所述的任意方法制备的干粉。

[0148] 在某些实施方案中,还提供了用于喷雾干燥的苯达莫司汀制剂,其包含赋形剂和一定浓度的有机溶剂。在某些实施方案中,提供用于连续干燥的制剂套组,其包含在非水性溶剂中以0.25mg/mL-300mg/mL的浓度的苯达莫司汀和在水中以0.25mg/mL-500mg/mL的浓度的甘露糖醇。优选的制剂套组包含在正丙醇中以约1mg/mL的浓度的苯达莫司汀和在水中以约25.5mg/mL的浓度的甘露糖醇。在该实施方案中,包括由所述苯达莫司汀制剂制成的喷雾干燥的制剂。

[0149] 还提供苯达莫司汀的预干燥医药组合物。优选套组的预干燥组合物包含在正丙醇中约15mg/mL的苯达莫司汀盐酸盐、在水中约25.5mg/mL的甘露糖醇。在某些实施方案中,提供一种用于连续干燥的制剂,其包含约0.25-约300mg/mL的浓度的苯达莫司汀、约0.25mg/mL-约500mg/mL的浓度的聚乙烯吡咯烷酮和非水性溶剂。在某些实施方案中,提供一种用于连续干燥的制剂,其包含约0.25-约200mg/mL的浓度的苯达莫司汀、约0.25mg/mL-约500mg/mL的浓度的聚乙烯吡咯烷酮和非水性溶剂。在某些实施方案中,提供一种用于连续干燥的制剂,其包含约0.25mg/mL-约300mg/mL的浓度的苯达莫司汀、约0.25mg/mL-约500mg/mL的浓度的羟基丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMC-AS)和非水性溶剂。在某些实施方案中,提供一种用于连续干燥的制剂,其包含约0.25mg/mL-约200mg/mL的浓度的苯达莫司汀、约0.25mg/mL-约500mg/mL的浓度的羟基丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMC-AS)和非水性溶剂。

[0150] 治疗方法

[0151] 另一方面,本文提供治疗患者的医学病状的方法。所述方法包括施用治疗有效量的本文提供的医药组合物,其中所述病状顺从用所述医药组合物治疗。顺从用所述组合物治疗的一些病状包括慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、

多发性骨髓瘤 (MM)、乳腺癌、小细胞肺癌、过度增殖性病症和自身免疫性疾病。优选的病状包括NHL、CLL、乳腺癌和MM。优选的自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、多发性硬化和狼疮。

[0152] 还提供了在用于治疗患者的如本文所述的医学病状的治疗剂的生产中使用所述医药组合物或医药制剂的方法,其包括施用治疗有效量的医药组合物,其中所述病状遵从用所述医药组合物治疗。

[0153] 还提供了如下治疗方法,其中医药组合物与一种或多种抗癌剂组合,其中所述抗癌剂在施用医药组合物之前、与此同时或在此之后施用。优选的抗癌剂包括对CD20具有特异性的抗体,例如利妥昔单抗 (rituximab)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、替伊莫单抗 (tiuxetan)、奥伐莫单抗 (ofatumumab) 和托西莫单抗 (tositumomab)。

[0154] 本文提供的组合物可以医药剂型销售。通常以小瓶形式的医药剂型可为任何合适的容器,例如安瓿、注射器、共通瓶 (co-vial),其能够维持无菌环境。所述容器可为玻璃或塑料,条件是材料不与苯达莫司汀组合物相互作用。封闭件通常为塞子,最常是无菌橡胶塞,优选溴化丁基橡胶塞,其提供气密性密封。

[0155] 所述组合物可用水、优选灭菌注射用水或例如共溶剂的其他无菌流体复溶,以提供用于施用的苯达莫司汀的适当溶液,如在适当静脉内混合容器中进一步稀释之后,例如用生理盐水复溶,经由肠胃外注射施用。

[0156] 在所述治疗方法中,复溶的活性苯达莫司汀可根据标准技术通过静脉内施用而施用给有需要的患者。

[0157] 试剂盒

[0158] 还提供在治疗增殖或自身免疫性病症的方法中使用的试剂盒。所述试剂盒可包括本文提供的组合物、第二药剂或组合物和提供关于治疗所述病症的用途的信息给护理提供者的指导说明书。指导说明书可以印刷形式或以例如软盘、CD或DVD的电子媒体、以可自其获得所述说明书的网站网址的形式或以可自其获得智能电话 (smart phone)、平板电脑 (tablet) 或可穿戴式电子装置应用的网址的形式提供。单位剂量的本文提供的化合物或组合物或第二药剂或组合物可包含使得在对受试者施用时可在受试者中维持治疗或预防有效血浆水平的化合物或组合物至少1天的剂量。在一些实施方案中,化合物或组合物可作为无菌水性医药组合物或干粉 (例如,喷雾干燥的) 组合物而包括。

[0159] 在一些实施方案中,提供合适的包装。本文使用的“包装”包括在系统中常用且能够在固定的极限内容纳适合对受试者施用的本文提供的化合物和/或第二药剂的固体基质或材料。所述材料包括玻璃和塑料 (例如,聚乙烯、聚丙烯和聚碳酸酯) 瓶、小瓶、纸、塑料和塑料-箔层压包膜等。如果采用电子束灭菌技术,所述包装可具有足以容许使内含物灭菌的低密度。

[0160] 第二治疗剂

[0161] 在某些实施方案中,本文提供的组合物可用于治疗增殖或自身免疫性病症的方法,所述方法包括在有此需要的受试者中另外施用有效治疗所述病症的第二药剂。所述第二药剂可为本领域的技术人员已知对于治疗病症有效的任何药剂,其包括美国食品药品监督管理局或全世界的其他管理机构目前批准的那些药剂。

[0162] 在某些实施方案中,本文提供的化合物与一种第二药剂组合施用。在其他实施方

案中,第二药剂与两种第二药剂组合施用。在更进一步的实施方案中,第二药剂与两种或多种第二药剂组合施用。

[0163] 可在本文所述的方法中且与本文所述的制剂组合利用的抗癌剂包括在Merck Index 11,第16-17页,Merck&Co.,Inc. (1989)和Chemotherapy Source Book(1997)中提供的那些。两本书被技术人员广泛认可且易于得到。

[0164] 有大量处于商业应用、临床评价和临床前开发中的抗癌剂,可以选择用于通过组合药物化学疗法治疗肿瘤形成。所述抗癌剂属于几种主要类别,即抗生素型剂;共价DNA结合药物;抗代谢剂;激素剂,包括糖皮质激素,如泼尼松和地塞米松(dexamethasone);免疫剂;干扰素型剂;分化剂,例如类视黄醇;促细胞凋亡剂;和一类各种药剂,包括例如反义小干扰RNA等化合物。供选地,可使用其他抗癌剂,例如基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、SOD模拟物或 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂。

[0165] 可在本文所述的方法中且与本文所述的制剂组合使用的一族抗癌剂由抗代谢型抗癌剂组成。合适的抗代谢物抗癌剂可选自阿拉诺新(alanosine)、AG2037(Pfizer)、5-FU-纤维蛋白原、acanthifolic acid、氨基噻二唑、布喹那钠(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸酯、阿糖胞苷结合物、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、地扎胍宁(dezaguanine)、双脱氧胞苷(dideoxycytidine)、双脱氧鸟苷(dideoxyguanosine)、(didox)、Yoshitomi DMDC、去氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck&Co.EX-015、法扎拉滨(fazarabine)、氟尿嘧啶(floxuridine)、磷酸氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、异丙基双吡咯烷(pyrrolizine)、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、methobenzaprim、甲氨喋呤、Wellcome MZPES、去甲精脒(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、喷司他丁(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、普卡霉素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻唑呋林(tiazofurin)、Erbamont TIF、三甲曲沙(trimetrexate)、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、Taiho UFT和uricytin。

[0166] 可在本文所述的方法中且与本文所述的制剂组合使用的第二族抗癌剂由DNA共价结合剂组成。合适的烷基化型抗癌剂可选自Shionogi 254-S、醛-磷酸胺类似物、六甲蜜胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、bestrabucil、布度钦(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡铂、卡莫司汀(cannustine)、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酸胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、cyplatate、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(Myr) 2、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二铂细胞生长抑制剂、Erba偏端霉素衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌氮芥磷酸钠、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoin GYKI-17230、庚苏泛(hepsulfam)、异环磷酸胺(ifosfamide)、异丙铂、洛莫司汀(lomustine)、马磷酸胺(mafosfamide)、美法仑(melphalan)、二溴卫矛醇(mitolactol)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥沙利铂(oxaliplatin)、Upjohn PCNU、泼尼莫司汀(prednimustine)、Proter PTT-119、雷诺莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、SmithKline S&F-101772、

Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀 (spiromustine)、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀 (tauromustine)、替莫唑胺 (temozolomide)、替罗昔隆 (teroxirone)、四铂 (tetraplatin) 和三甲密醇 (trimelamol)。

[0167] 可在本文所述的方法中且与本文公开的本文所述的制剂组合使用的另一族抗癌剂由抗代谢型抗癌剂组成。合适的抗生素型抗癌剂可选自 Taiho 4181-A、阿柔比星 (acliarubicin)、放线菌素D (actinomycin D)、游放线酮 (actinoplanone)、阿拉诺新、Erbamont ADR-456、aeroplysin衍生物、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda 茴香霉素、葱环类抗生素、连氮霉素A、重溶癌菌素 (bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸博来霉素、苔藓抑素-1、Taiho C-1027、calichemycin、chromoximycin、放线菌素D、柔红霉素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、二丙八叠红菌素B (ditrisarubicin B)、Shionogi DOB-41、多柔比星、多柔比星-纤维蛋白原、爱萨霉素-A (elsamicin-A)、表柔比星 (epirubicin)、制表菌素 (erbstatin)、依索比星 (esorubicin)、埃斯波霉素-A1 (esperamicin-A1)、埃斯波霉素-Alb、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、福司曲星 (fostriecin)、Fujisawa FR-900482、滑杆菌素 (glidobactin)、聚头孢素-A (gregatin-A)、灰肉红霉素 (grincamycin)、除莠霉素 (herbimycin)、伊达比星 (idarubicin)、隐杯伞素 (illudins)、上总霉素 (kazusamycin)、kesarirhodins、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME 2303、美诺立尔 (menogaril)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、Smith Kline M-TAG、新拟定菌素 (neoenactin)、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、噁溶菌素 (oxalysine)、oxaunomycin、培洛霉素 (peplomycin)、必杯菌素 (pilatin)、比柔比星、porothramycin、pyrindamycin A、Tobishi RA-I、雷帕霉素 (rapamycin)、根瘤菌素 (rhizoxin)、罗多比星 (rodorubicin)、西班牙米星 (sibanomicin)、siwenmycin、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、堆囊菌素-A、司帕霉素、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、司替霉素B、Taiho 4181-2、他利霉素 (talisomycin)、Takeda TAN-868A、类萜菌素 (terpentecin)、thrazine、tricrozarin A、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024和佐柔比星 (zorubicin)。

[0168] 可在本文所述的方法中且与本文所述的制剂组合使用的第四族抗癌剂包括选自以下药剂的杂集族的抗癌剂： α -胡萝卜素、 α -二氟甲基-精氨酸、阿维A、三氧化二砷、Avastin® (贝伐单抗)、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、鸡骨常山碱 (alstonine)、氨萘非特 (amonafide)、amphethinile、安吡啶、Angiostat、ankinomycin、抗癌酮A10、抗癌酮A2、抗癌酮A3、抗癌酮A5、抗癌酮AS2-1、Henkel APD、阿非迪霉素甘氨酸盐、门冬酰胺酶、Avarol、燕茜素 (baccharin)、batracylin、benfluron、氯苯酸色氨酸 (benzotript)、Ipsen-Beaufour BIM-23015、比生群 (bisantrene)、Bristo-Myers BMY-40481、Vestar boron-10、bromofosfamide、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、卡醋胺 (caracemide)、carmethizole盐酸盐、Ajinomoto CDAF、chlorsulfaquinoxalone、Chemes CHX-2053、

Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、克兰氟脲 (clanfenur)、claviridenone、ICN化合物1259、ICN化合物4711、Contracacn、Yakult Honsha CPT-11、克立那托 (crisnatol)、curaderm、细胞松弛素B、阿糖胞苷、cytocyttin、Merz D-609、DABIS马来酸酯、达卡巴嗪 (dacarbazine)、datelliptinium、代代宁-B (didemnin-B)、二血卟啉醚 (dihaematopo hyrin ether)、二氧仑哌隆 (dihydrolenperone)、地那林 (dinaline)、偏端霉素 (distamycin)、Toyo Phamar DM-341、Toyo Phamar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、elliprabin、依利醋铵 (elliptinium acetate)、epothiones Tsumura EPMTC、艾比特思 (erbitux)、麦角胺 (ergotamine)、erlotnib、依托泊苷 (etoposide)、阿维A酯、芬维A胺、Fujisawa FR-57704、硝酸镓、芫花烯 (genkwadaphnin)、**Gleevec®** (imatnib)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、吉非替尼 (gefitinib)、灰树花多糖 (grifolan) NMF-5N、十六烷胆碱磷酸、Green Cross HO-221、高三尖杉酯碱、羟基脲、BTG ICRF-187、拉铁尼伯 (ibrutinib)、吉利德 (idelalisib) (Zydelig)、印丹诺辛 (indanocine)、伊莫福新 (ilmofosine)、异谷酸胺、异维A酸、Jak-激酶抑制剂、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76C00Na、ureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、白细胞调节素、氯尼达明、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US) MAP、marycin、甲氟喹、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、麦尔巴隆 (merbarone)、部花青衍生物、甲基苯胺基吡啶、Molecular Genetics MGI-136、minactivin、米托萘胺 (mitonafide)、米托喹酮 (mitoquidone)、莫哌达醇 (mopidamol)、莫维A胺 (motretinide)、Zenyaku Kogyo MST-16、N- (视黄酸基) 氨基酸、Nisshin Flour Milling N-021、N-酰基化脱氢丙氨酸、那法扎琼 (nafazatrom)、Taisho NCU-190、诺考达唑 (nocodazole) 衍生物、Normosang、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奥曲肽、Ono ONO-112、oquizanocine、Akzo Org-10172、紫杉醇、pancratistatin、帕折普汀 (pazelliptine)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT肽D、吡罗蒽醌 (piroxantrone)、聚血卟啉 (polyhaematoporphyrin)、polypreic acid、Efamol卟啉、吗丙嗪 (probimane)、丙卡巴肼 (procarbazine)、丙谷胺 (proglumide)、Invitron蛋白酶连接素I、Tobishi RA-700、雷佐生 (razoxane)、Sapporo Breweries RBS、restrictin-P、瑞替普汀、视黄酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、**Rituxan®** (和其他抗CD20抗体, 例如**Bexxar®**、**Zevalin®**)、SmithKline SK&F-104864、斯达汀 (statins) (**Lipitor®**等)、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP-10094、spatol、螺环丙烷 (spirocyclopropane) 衍生物、锆螺胺 (spirogermanium)、Unimed、SS Pharmaceutical SS-554、strypoldinone、Stypoldione、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化物歧化酶、沙利度胺、沙利度胺类似物、Toyama T-506、Toyama T-680、紫杉醇、Teijin TEI-0303、替尼泊苷、thaliblastine、Eastman Kodak TJB-29、生育三烯酸、Topostin、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、ukrain、Eastman Kodak USB-006、硫酸长春碱、长春新碱、长春地辛、vinestramide、长春瑞滨、长春曲醇、长春利定、睡茄交酯 (withanolides) 和Yamanouchi YM-534、**Zometa®**。

[0169] 可在组合化学疗法中使用的辐射防护剂的实例为AD-5、adchnon、氨磷汀类似物、detox、地美司钠 (dimesna)、1-102、MM-159、N-酰基化脱氢丙氨酸、TGF-Genentech、噻丙莫

德(tiprotimod)、氨磷汀、WR-151327、FUT-187、酮洛芬透皮制剂、萘丁美酮(nabumetone)、超氧化物歧化酶(Chiron和Enzon)。

[0170] 制备上述抗癌剂的方法可在文献中找到。例如在美国专利号3,590,028和4,012,448中描述了制备多柔比星的方法。在欧洲专利号EP 780386中描述了制备金属基质蛋白酶抑制剂的方法。在PCT国际专利申请公告号WO 97/08174中描述了制备 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂的方法。

[0171] 优选的抗癌剂包括而限于以下各药剂中的一种或多种:柔红霉素、博莱霉素、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪、泼尼松龙、米托蒽醌、泼尼松、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶、地塞米松、沙利度胺、沙利度胺衍生物、2ME2、新伐司他、R 115777、三氧化二砷、硼替佐米、他莫昔芬、G3139(反义)、SU5416、丝裂霉素、抗-CD20抗体,例如Rituxa®和R-依托度酸。

[0172] 本发明的制剂可与其结合使用或者作为一种或多种组分的替代品的优选用药方案包括而限于ABVD(多柔比星、博莱霉素、长春新碱、达卡巴嗪)、DBV(柔红霉素、博莱霉素、长春新碱)、CVPP(环磷酰胺、长春花碱、丙卡巴肼、泼尼松龙)、COP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙)、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)和CMF(环磷酰胺、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶)。

[0173] 表A

癌症治疗方案		
缩写	使用的药物	疾病
[0174] AC	多柔比星、环磷酰胺	乳腺癌
CFM(CF、FNC)	环磷酰胺、氟尿嘧啶、米托蒽醌	乳腺癌

	CMF	环磷酰胺、甲氨喋呤、 氟尿嘧啶	乳腺癌
	NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、 亚叶酸	乳腺癌
	Sequential Dox-CMF VATH	多柔比星 长春花碱、多柔比星、 塞替派、氟甲睾酮	乳腺癌 乳腺癌
	EMA-86	依托泊苷、米托蒽醌、 阿糖胞苷	AML(诱导)
	7 + 3	阿糖胞苷与柔红霉素 或伊达比星或米托蒽 醌	AML(诱导)
	5 + 2	阿糖胞苷与柔红霉素 或米托蒽醌	AML(诱导)
	HiDAC ABVD	阿糖胞苷 多柔比星、博莱霉素、 长春花碱、达卡巴嗪	AML(缓解后) 霍奇金氏病
[0175]	ChIVPP	苯丁酸氮芥、长春花 碱、丙卡巴肼、泼尼 松	霍奇金氏病
	EVA	依托泊苷、长春花碱、 多柔比星	霍奇金氏病
	MOPP	双氯乙基甲胺、长春 新碱、丙卡巴肼、泼 尼松	霍奇金氏病
	MOPP/ABV 杂化物	双氯乙基甲胺、长春 新碱、丙卡巴肼、泼 尼松、多柔比星、博 莱霉素、长春花碱	霍奇金氏病
	MOPP/ABVD	双氯乙基甲胺、多柔 比星、长春花碱、博 莱霉素、依托泊苷、 泼尼松	霍奇金氏病
	CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、	非霍奇金氏病

	长春新碱、泼尼松	
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨喋呤、亚叶酸、阿糖胞苷	非霍奇金氏病
DHAP	地塞米松、顺铂、阿糖胞苷	非霍奇金氏病
ESHAP	依托泊苷、甲基泼尼松龙、顺铂、阿糖胞苷	非霍奇金氏病
MACOP-B	甲氨喋呤、亚叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、博莱霉素、Septra、酮康唑	非霍奇金氏病
m-BACOD	甲氨喋呤、亚叶酸、博莱霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松	非霍奇金氏病
[0176]		
MINE-ESHAP	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷	非霍奇金氏病
NOVP	米托蒽醌、长春花碱、泼尼松、长春新碱	非霍奇金氏病
ProMACE/cytaBOM	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷、博莱霉素、长春新碱、甲氨喋呤、亚叶酸、Septra	非霍奇金氏病
M2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、美法仑、泼尼松	多发性骨髓瘤
MP	美法仑、泼尼松	多发性骨髓瘤
VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松	多发性骨髓瘤
VBMCP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松	多发性骨髓瘤

[0177] 本文提供的实施方案通过以下非限制性实施例说明。

实施例

[0178] 如本文所用,在这些方法、方案和实施例中使用的符号和协定(与是否具体地限定特定的缩写无关)与在例如美国化学学会志(the Journal of the American Chemical Society)、美国化学工程师协会志(the Journal of the American Institute of Chemical Engineers)或生物化学志(the Journal of Biological Chemistry)的现代科学文献中使用的那些一致。

[0179] 具体地讲,但不限制,在实施例中且在本说明书中可使用以下缩写:g或gr(克);mg或mgr(毫克);mL(毫升); μ L(微升);mM(毫摩尔浓度); μ M(微摩尔浓度);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);mmol(毫摩尔);hr或hrs(小时);min(分钟);MS(质谱);ESI(电喷雾电离);TLC(薄层色谱);HPLC(高压液相色谱);THF(四氢呋喃); CDCl_3 (氘化氯仿);AcOH(乙酸);DCM(二氯甲烷);DMSO(二甲亚砜);DMSO- d_6 (氘化二甲亚砜);EtOAc(乙酸乙酯);MeOH(甲醇);和BOC(叔丁氧基羰基)。

[0180] 对于所有以下实施例,可利用本领域的技术人员已知的标准处理和纯化方法。除非另外指出,否则所有温度都以 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度)表示。除非另外指出,否则所有步骤都在室温下进行。本文说明的具体方法意欲通过使用具体的实例举例说明适用的组合物和方法并且不限制本公开的范围。

[0181] 材料:苯达莫司汀盐酸盐,(Tianjin Pharmacn Medical Technology Co,Ltd,批料130801);甘露糖醇,Pearlitol 160C(Roquette,批料52305973);PVP,Plasdone K-17(Ashland,产品号1172625,批料052305973);HPMCAS,Aquasolve HPMC-AS MF(Ashland,产品号834121,批料ASHMA 1004F);乙醇,USP级UNI 170,(200proof)(optec,PN V1001);正丙醇(Macron Fine Chemicals,批料0000040691);甲醇(Omnisolv,MX0488-6)。

[0182] 设备:Agilent 1100系列,装备有UV检测器;Zorbax SB-C18,4.6 \times 250mm,5 μ m;Rigaku Smart-Lab X-射线衍射系统,TA Instruments Q2000DSC系统,TA Instruments Q50TG系统,具有PAXcam3数字照相机的Leica M80立体显微镜,Buchi B-191喷雾干燥器,PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪,使用使用长精细聚焦源和镍过滤器制造的Cu $K\alpha$ 辐射的入射光束。

[0183] 实施例1:喷雾干燥开发

[0184] 几种预干燥的水性制剂和非水性制剂以各种浓度的苯达莫司汀、有机溶剂、甘露糖醇和水制备。喷雾干燥操作开发在各个步骤中在干燥器出口、出口温度、粒子流动特性和干粉复溶特性方面对于水分含量改变并优化。

[0185] 基于上文对于溶解度、稳定性和喷雾干燥容易性详述的所有信息,有用的制剂可包括:

[0186] 浓度

成份	非水性溶液	水性溶液
实施例 1-1		
苯达莫司汀	5-120 mg/mL	
NMP	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积
实施例 1-2		
苯达莫司汀	5-300 mg/mL	
DMSO	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
[0187] 水		适量至所要体积
实施例 1-3		
苯达莫司汀	5-100 mg/mL	
二甲基甲酰胺	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积
实施例 1-4		
苯达莫司汀	5-80 mg/mL	
正丙醇	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积

实施例 1-5

苯达莫司汀	5-80 mg/mL	
甲醇	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积

实施例 1-6

苯达莫司汀	5-80 mg/mL	
乙醇	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积

实施例 1-7

苯达莫司汀 5	5-150 mg/mL	
叔丁醇	适量至所要体积	
甘露糖醇		5-220 mg/mL
水		适量至所要体积

[0188]

实施例 2: HPLC 方法

苯达莫司汀和苯达莫司汀降解产物通过高效液相色谱法根据下文方法 1 或方法 2 测量。

方法 1

参数	值
管柱	Zorbax SB-C18, 4.6 x 250 mm, 5 μ m, 具有 C18 4x3 mm Phenomenex Security Guard
柱温	30°C
检测器波长	230 nm
流动相 A:	0.1% TFA, 在水中
流动相 B:	0.1% TFA, 在水:ACN (1:1)中
梯度:	0 min, 20%B 1 min, 20%B 24 min, 90%B 30 min, 90%B 31 min, 20%B

注射体积:	10 μ L
流速:	1.0 mL/min
运行时间:	36 min

方法 2

参数	值
管柱	Kinetex 2.6u C18, 100A, 4.6 x 100 mm (Phenomenex)
柱温	30 $^{\circ}$ C
检测器波长	230 nm
[0189] 流动相 A:	0.1% TFA, 在水中
流动相 B:	0.1% TFA, 在水:ACN (1:1)中
梯度:	0 min, 20%B 1 min, 20%B 27 min, 90%B 35 min, 90%B 36 min, 20%B 43 min, 20%B
注射体积:	10 μ L
流速:	0.6 mL/min
运行时间:	43 min

[0190] 结果

[0191] 使用上述方法1,一些苯达莫司汀杂质的保留时间示于表1中。

[0192] 表1

[0193]

使用 HPLC 方法 1 得到的苯达莫司汀和杂质的保留时间	
样品名称	保留时间(min)
HP2	6.8
HP1	12.8
苯达莫司汀	20.3
苯达莫司汀甲酯	21.7
苯达莫司汀二聚物	23.3

[0194] 使用上述方法2得到的苯达莫司汀杂质的保留时间示于表2中。

[0195]

样品名称	保留时间(min)
HP1	11.2
苯达莫司汀	20.4
二聚物	24.3

[0196] 实施例3:单一容器甘露糖醇批料

[0197] 为了开发基准,两种医药组合物通过将苯达莫司汀盐酸盐API溶解于10% (v/v) 乙醇/水溶液中获得。批料1通过将600mg苯达莫司汀盐酸盐和1020mg甘露糖醇溶解于60ml 10% (v/v) 乙醇水溶液中获得。因此,该批料的总固体比为2.8%。批料2通过将400mg苯达莫司汀盐酸盐和680mg甘露糖醇溶解于80ml 10% (v/v) 乙醇水溶液中获得。因此,该批料的总固体比为1.4% (w/w)。对于两种批料,甘露糖醇与苯达莫司汀的比率为约1.7。

[0198] 用于进一步加工两种批料的系统示于图1中。在两种情况下,仅使用一个容器进料管线,即非水性苯达莫司汀进料管线。然而,在两种情况下,10% (v/v) 乙醇水溶液而不是非水性纯有机溶液经进料管线抽出。

[0199] 在混合约10分钟以实现固体的完全溶解之后将批料1进料到下游喷雾干燥系统中。在进料期间,溶液经由磁力搅拌器搅拌且其温度为约20℃。在以与批料1类似地进料到下游喷雾干燥系统之前,将批料2老化24小时。

[0200] 如本领域的技术人员熟知,喷雾干燥优化涉及到大量的工艺参数。在这些实施例中提到的这些参数的值无论如何也不被视为以任何方式限制本文提供的实施方案的范围。这些参数中的一些的值示于表3A中。

[0201] 表3A:实施例3的工艺参数

	进料速 率 (g/min)	雾化器 压力 (psi)	雾化器 气体流 速 (g/sec)	ALR 比	入口温 度(°C)	出口温 度(°C)	运行时 间 (min)
[0203] 批料 1	1.48	51	0.57	23.1	115	86	42
批料 2	2.43	40	0.48	11.9	102	73	32

[0204] 对于两批料收集的喷雾干燥粉末具有白色。其很好地流动且由小颗粒构成。对于残留水分、残留溶剂(经TGA)和降解物的浓度试验这些批料。(HP2相关化合物、HP1相关化合物、苯达莫司汀的二聚物、甲基醚和乙酯。)结果可在表3B中见到。

[0205] 表3B:实施例3的试验结果

	HP2 (%面积)	HP1 (%面积)	苯达 莫司 汀(% 面积)	二聚 物(% 面积)	水分 (%w/w)	残留溶 剂 (%w/w)	
[0206]							
	批料 1	ND	0.45	99.26	ND	0.38	0.55
	批料 2	0.94	22.5	74.7	ND	0.45	0.50

[0207] 根据这些结果,发现,即使预干燥溶液的保持时间小于1小时,在最终粉末中也仍然存在显著量的HP1降解物。并且明显地看到,与其他甘露糖醇配制的批料相比,批料2的粉末流动特性显著不同。这归因于在喷雾干燥粉末中所包含的主要HP1和HP2及可能其他降解物的高浓度。这显示降解物的存在对结果产生的粉末的形态和物理特性具有材料影响。此外,结果产生的批料均匀性的缺乏指示在批料1和批料2之间的条件下操作时喷雾干燥可能不是可行的供选方案。

[0208] 实施例4:用其他赋形剂(PVP和HPMC-AS)的单一容器操作

[0209] 在先前制剂中使用水的理由之一是确保甘露糖醇充分溶解(其在醇中不溶解)。然而,存在溶解于醇中的其他赋形剂。所述赋形剂的两个实例为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和HPMC-AS。在该情况下,苯达莫司汀和赋形剂(PVP或HPMC-AS)溶解于乙醇中并以与实施例3相同的方式喷雾干燥。

[0210] 批料3通过将600mg苯达莫司汀盐酸盐和3000mg Plasdane K-17(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)溶解于120ml纯乙醇中而获得。PVP与苯达莫司汀的比率为5:1。因此,该批料的总固体比为3.0%。批料4通过将300mg苯达莫司汀盐酸盐和900mg HPMC-AS溶解于40ml纯甲醇中而获得。HPMC AS与苯达莫司汀的比率为3:1。批料4的总固体比为3.8%。

[0211] 表4:实施例5的工艺参数

	进料速 率 (g/min)	雾化器 压力 (psi)	雾化器 气体流 速 (g/sec)	ALR 比	入口温 度(°C)	出口温 度(°C)	运行时 间 (min)	
[0212]								
	批料 3	2.09	50	0.57	16.3	81	63	45.7
	批料 4	2.05	40	0.49	14.3	80	63	15.25

[0213] 所获得的喷雾干燥粉末由白色细粒组成。注意到这些粒子表现出明显的静电迹象。对于残留水分、残留溶剂(经TGA)和降解物的浓度试验这些批料。(HP2相关化合物、HP1相关化合物、苯达莫司汀的二聚物、甲基醚和乙酯。)结果可在表5中见到。

[0214] 对批料3和4进行固相表征试验。对于批料3和4,XRPD衍射图分别可在图5和图6中见到。根据这些衍射图,发现,尽管苯达莫司汀盐酸盐具有结晶倾向,但是具有PVP和HPMC-AS的固体分散体为无定形的。

[0215] 表5:实施例5的试验结果

	HP2 (%面积)	HP1 (%面积)	苯达 莫司 汀(% 面积)	二聚 物(% 面积)	水分 (%w/w)	残留溶 剂 (%w/w)
[0216]						
批料 3	ND	ND	100.00	ND	NA (*)	0.54 (*)
批料 4	ND	ND	100.0	ND	1.105	0.655%

[0217] 注：(*) 未测量到水分。0.54 是对于水分和残留溶剂两者而言的。

[0218] 用 XRPD 试验多种样品产生基本相同的衍射图，这指示干粉批料的均匀性。

[0219] 图 7 和图 8 分别示出批料 3 和 4 的热解重量分析 (TGA)。Karl Fisher 试验显示批料 3 的水分含量为 1.105% (w/w)。TGA 显示在干粉中的水和有机溶剂的含量为 1.76% (w/w)。在干粉中的残留有机溶剂因此为 0.655%。

[0220] 表 6: 在 t=2 个月时的 HPLC 结果

	HP2 (%面积)	HP1 (%面积)	苯达 莫司 汀(% 面积)	二聚 物(% 面积)
[0221]				
批料 3	ND	ND	100.0	ND
批料 4	ND	ND	100.0	ND

注：

[0222] 稳定性试验

[0223] 对批料 3 和 4 进行稳定性试验，以评价水分对干粉的影响。表 6 显示在环境条件下储存 2 个月之后批料 3 和批料 4 的 HPLC 结果 (方法 2)。发现，即使在 2 个月之后，批料 3 和批料 4 也没有表现出任何 HP1 降解。这对于批料 3 是特别令人惊奇的，因为，其他批料相比，我们能够测量到在 t=0 时升高的水分水平。这归因于 PVP 在分散体中的有益性质，实质上其使得苯达莫司汀与水分离并抑制水解。

[0224] 实施例 8: 用甘露糖醇进行的成对 (或多个) 容器操作

[0225] 两种组合物在单独的容器中配制。对于批料 5，水性组合物由溶解于 70ml 水中的 1190mg 甘露糖醇组成。非水性组合物通过将 700mg 苯达莫司汀盐酸盐溶解于 70ml 乙醇中来配制。可将乙醇/苯达莫司汀溶液冷却以使可能副反应的程度减至最小。对于批料 6，水性组合物由溶解于 70ml 水中的 2380mg 甘露糖醇配制。非水性组合物通过将 1400mg 苯达莫司汀盐酸盐溶解于 70ml 正丙醇中来配制。

[0226] 可将丙醇/苯达莫司汀溶液冷却以使可能副反应的程度减至最小。设定两个进料泵 (参见图 1) 以具有相等的体积流速。然而，由于实验设定，观察到轻微的偏差。由该非故意偏差产生的所观察到的甘露糖醇与 API 的比率对于批料 5 为 1.9，且对于批料 6 为 1.8。表 7 示出批料 5 和批料 6 的工艺参数。

[0227] 所获得的喷雾干燥粉末由白色细粒组成。对于残留水分、残留溶剂 (经 TGA) 和降解物的浓度试验这些批料。(HP2 相关化合物、HP1 相关化合物、苯达莫司汀的二聚物、甲基醚和

乙酯。)结果可在表8中见到。

[0228] 表7: 实施例5的工艺参数

	进料速率 (组 合)(g/min)	雾化 器压 力(psi)	雾化 器气 体流 速 (g/sec)	ALR 比	入口 温度 (°C)	出口 温度 (°C)	运行 时间 (min)	
[0229]								
	批料 5	2.43	50	0.57	14.0	115	85	49
	批料 6	2.27	50	0.57	15.0	115	85	55

[0230] 表8: 实施例5的试验结果

	HP2 (%面 积)	HP1 (%面 积)	苯达 莫司 汀(% 面积)	二聚 物(% 面积)	水分 (%w/w)	残留溶 剂 (%w/w)	
[0231]							
	批料 5	ND	ND	100.0	ND	0.32	0.07
	批料 6	ND	ND	100.0	ND	0.34	ND

[0232] 对批料5进行固相表征和稳定性试验。批料5的XRPD衍射图可在图9中见到(刚好在制造之前)和图10(在两个月之后)。这些衍射图显示固体分散体在2个月之后保持稳定。还发现结果产生的固体分散体的所有结晶峰都与甘露糖醇(甘露糖醇 α 和甘露糖醇 δ)有关。没有观察到与结晶苯达莫司汀相关的已知峰。批料5的XRPD峰值分析产生在表9中示出的主峰。

[0233] 显示批料5的粒子的光学纤维图像可在图11中见到。

[0234] 对批料6进行固相表征试验。批料6的XRPD衍射图可在图12中见到(在2个月之后)。再次,发现没有观察到苯达莫司汀的已知结晶峰。固体分散体再次由甘露糖醇(甘露糖醇 α 和甘露糖醇 δ)组成。批料6的XRPD峰值分析产生在表10中示出的主峰。注意,在表9和表10之间的比较指向具有轻微强度变化的相同峰位置,这可通过在工艺参数方面的差别来说明。

[0235]

2 θ	d 间距(Å)	强度(%)
9.81±0.2	9.013±0.183	38
13.78±0.2	6.422±0.093	26

[0236]

17.39±0.2	5.094±0.058	54
18.86±0.2	4.701±0.049	35
19.97±0.2	4.442±0.044	61
20.53±0.2	4.323±0.042	100
21.38±0.2	4.153±0.038	65
22.18±0.2	4.005±0.036	34
24.78±0.2	3.590±0.029	31
25.37±0.2	3.507±0.027	44
27.13±0.2	3.284±0.024	24
27.64±0.2	3.225±0.023	23
28.22±0.2	3.160±0.022	27
33.26±0.2	2.692±0.016	20
34.09±0.2	2.628±0.015	18
35.67±0.2	2.515±0.014	18
36.27±0.2	2.475±0.013	33
39.67±0.2	2.270±0.011	15

[0237] 图13和图14分别示出批料5和6的热解重量分析(TGA)。图15示出批料5的差示扫描量热法(DSC)结果。

[0238] 表10:批料6的主峰

2θ	d 间距(Å)	强度(%)
9.76±0.2	9.058±0.185	35
13.74±0.2	6.439±0.093	33
17.35±0.2	5.107±0.058	65
18.80±0.2	4.715±0.050	45
19.91±0.2	4.456±0.044	66
20.48±0.2	4.334±0.042	100
[0239] 21.34±0.2	4.161±0.039	68
22.16±0.2	4.008±0.036	30
24.73±0.2	3.597±0.029	29
25.29±0.2	3.519±0.027	40
27.07±0.2	3.291±0.024	26
27.57±0.2	3.233±0.023	24
28.21±0.2	3.161±0.022	31
33.22±0.2	2.695±0.016	22

	34.04±0.2	2.631±0.015	19
[0240]	35.62±0.2	2.518±0.014	18
	36.23±0.2	2.478±0.013	29
	39.63±0.2	2.272±0.011	16

[0241] 实施例6:复溶实验

[0242] 将自批料1-6中的每一批获得的含有25mg苯达莫司汀盐酸盐API的干粉加到尺寸适当的透明容器中。接着将5ml水加到该容器中并将容器密封并振荡约20秒。随后允许溶液沉降。溶液的透明度通过在加入水之后目视观察2分钟和3分钟来评价。在所有情况下,溶液都是透明的,并且没有观察到微粒,这指示干粉在水中完全溶解。

[0243] 本文公开并要求的所有组合物和方法都可在本公开的启发下在没有过度实验的情况下制造并执行。虽然已经就优选的实施方案而描述组合物和方法,但本领域的技术人员将显而易见可在不脱离精神和范围的情况下对这些组合物和方法及在本文所述方法的步骤或步骤的顺序进行变化。更具体地讲,将显而易见可用与本文公开的溶剂化学和生理学相关的某些溶剂代替本文所述的溶剂,而将实现相同或类似的结果。本领域的技术人员显而易见的所有这样的类似代替和改进都被认为是在如由随附权利要求所限定的精神和范围内。

[0244] 在本说明书中提到的所有专利、专利申请和出版物都表明本说明书所属领域的普通技术人员的水平。在本说明书中引用的所有出版物和专利、申请都通过引用结合到本文中,就如同特别地且单独地指出每一个独立的出版物或专利申请通过引用结合到本文中一样。

[0245] 在本文中说明性描述的实施方案可在缺乏未在本文中特别公开的任一种或多种要素的情况下实施。因此,例如,在本文中的各种情况下,术语“包含”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任一个可用其他两个术语中的任一个替换。将已经采用的术语和表述用作描述术语而非限制术语,并且所述术语和表述的使用并非意欲排除所显示并描述的特征的任何等效物或其部分,但应认识到在所要求的范围内各种改进都是可能的。因此,应当理解,虽然本发明的实施方案已经通过优选的实施方案和任选的特征特别地公开,但是本领域的技术人员可对本文公开的概念进行改进和变化,并且认为所述改进和变化在如由随附权利要求书限定的范围内。因此,意图是本发明主题的范围仅由以下权利要求书的范围限制,这包括其等效物。

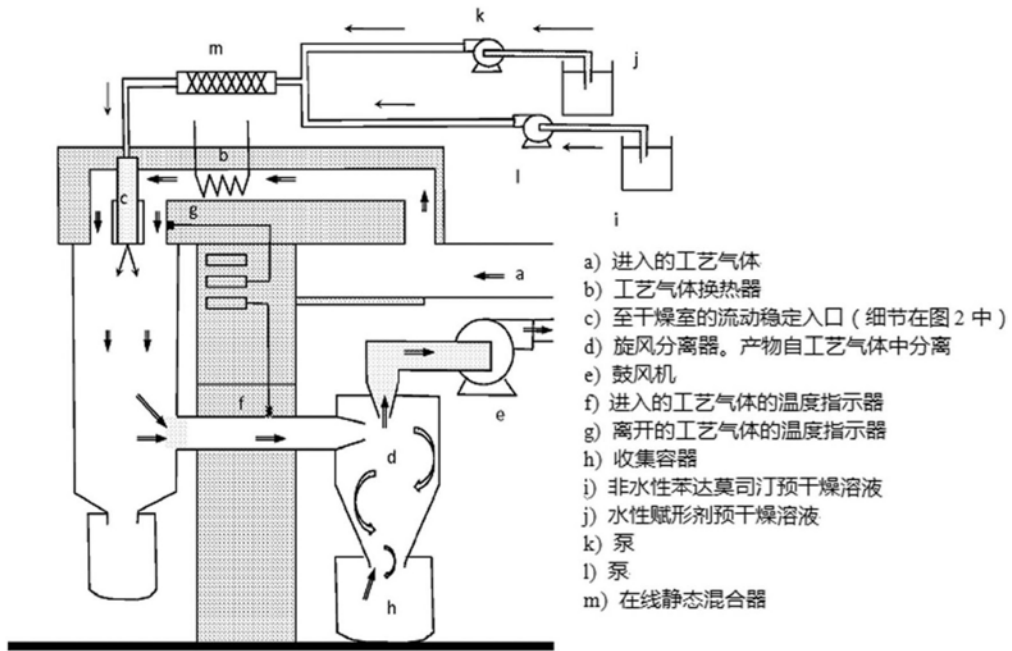


图1:具有1-液相喷嘴的喷雾干燥系统

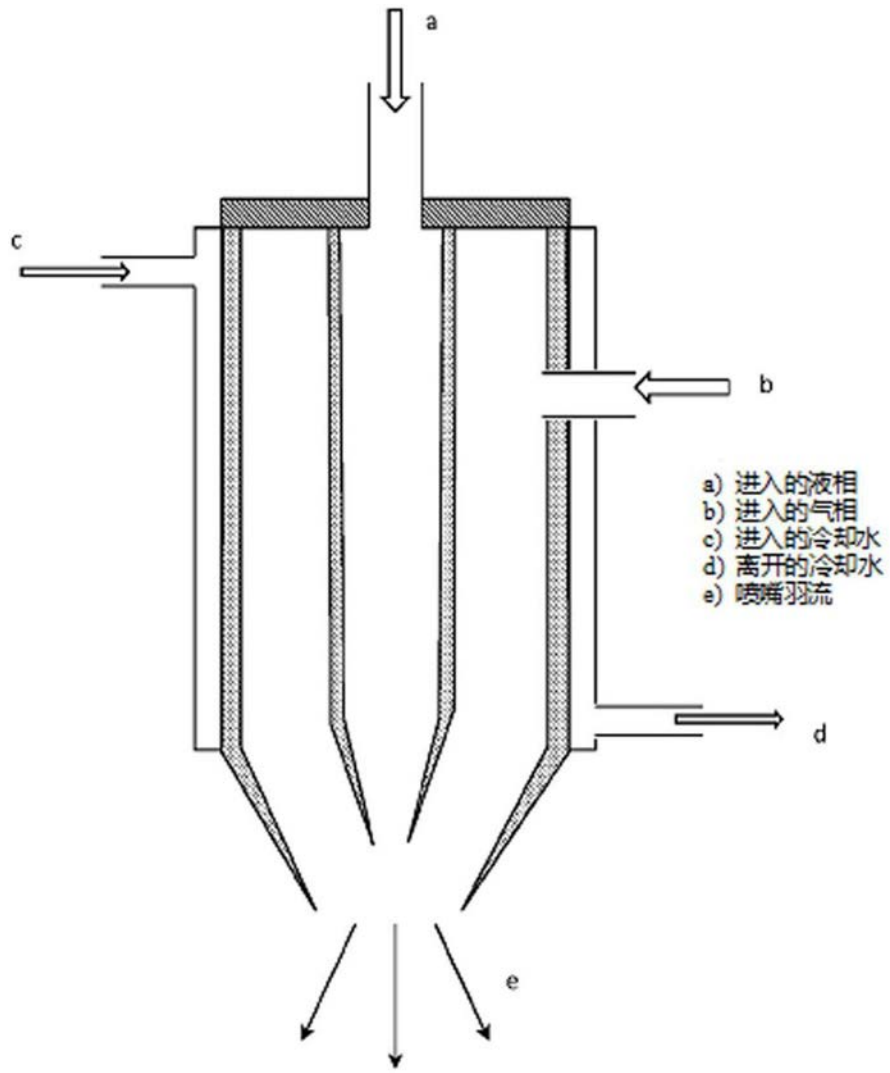


图2:1-液相喷嘴的详图

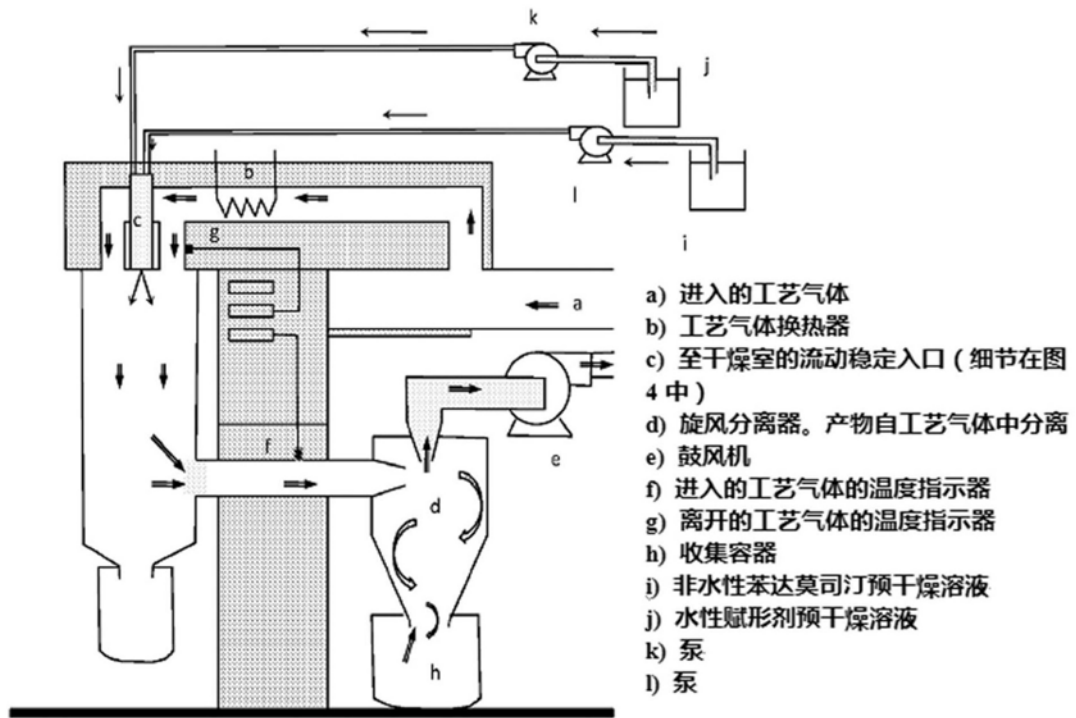


图3:具有2-液相喷嘴的喷雾干燥系统

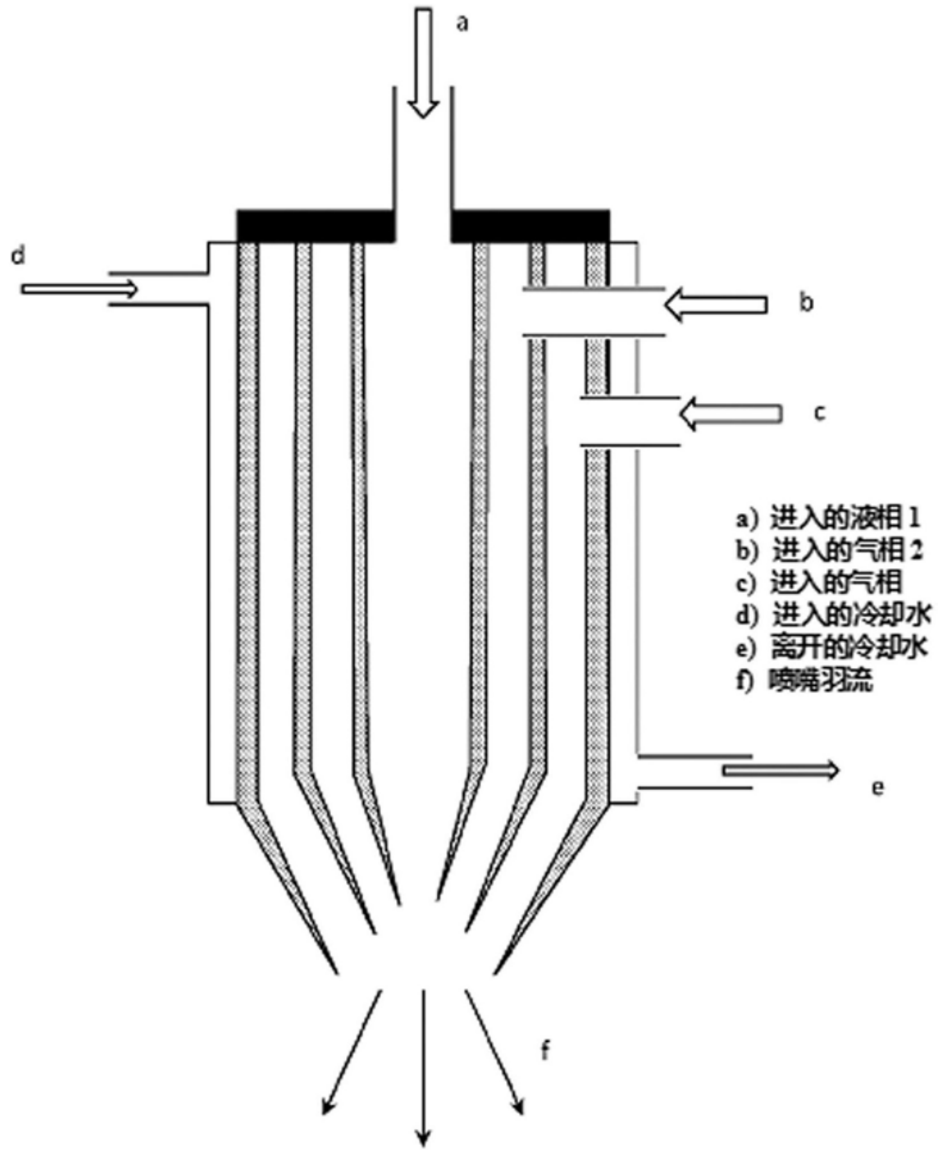


图4:2-液相喷嘴的详图

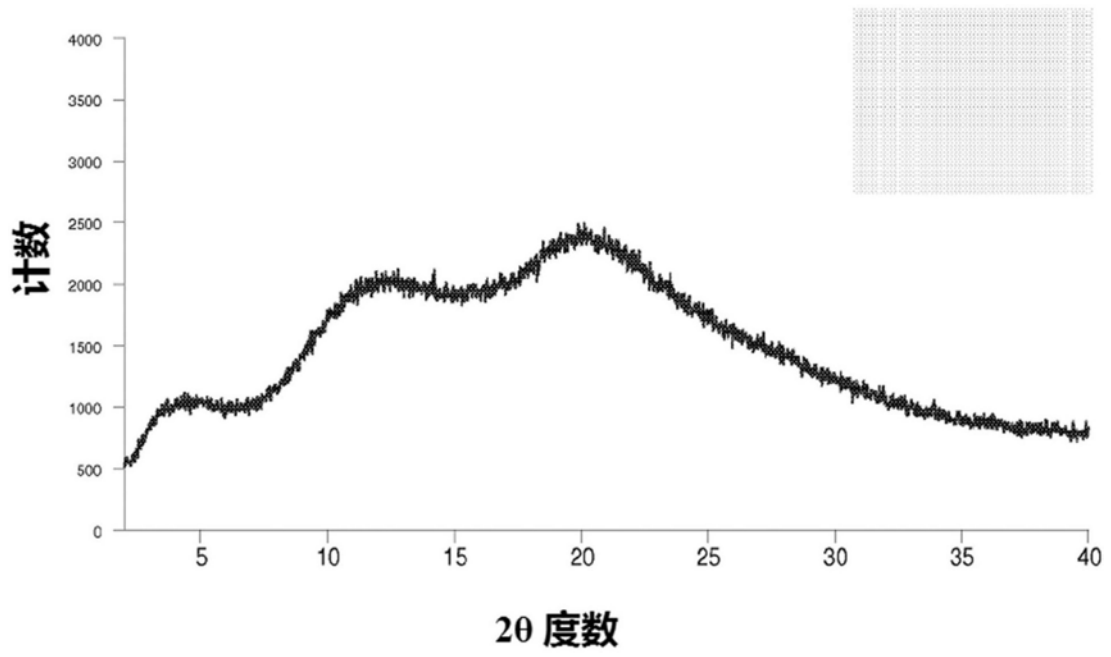


图5:批料3的XRPD衍射图

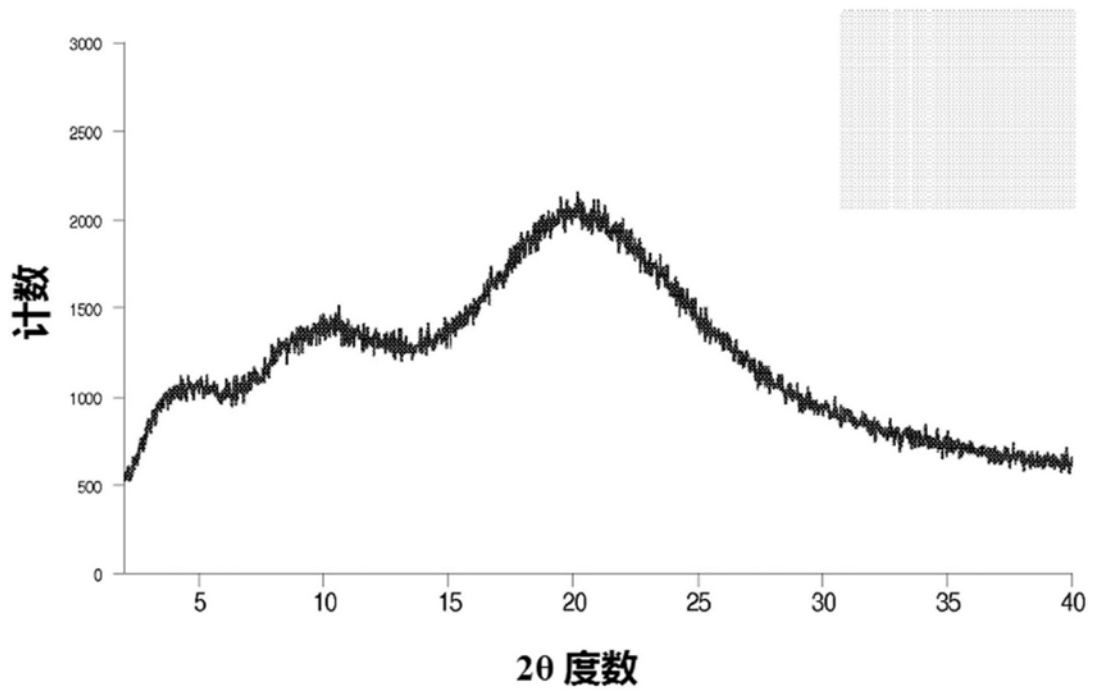


图6:批料4的XRPD衍射图

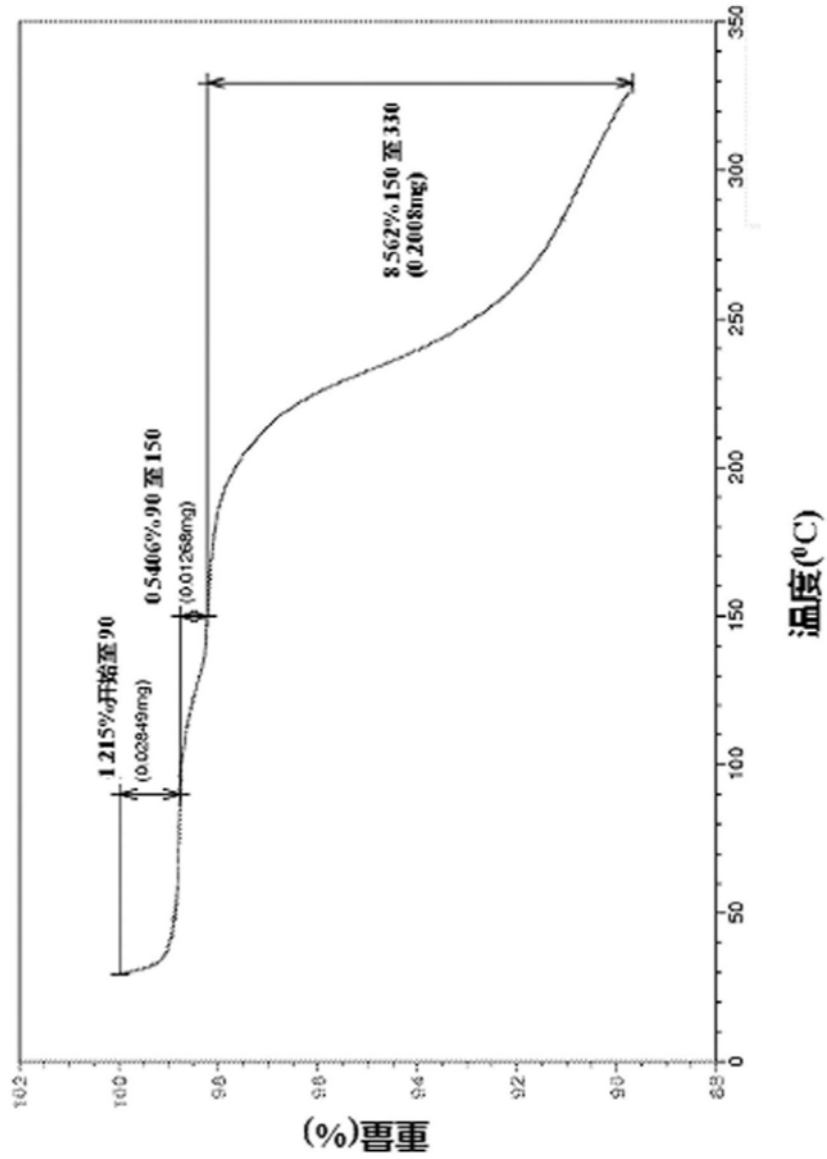


图7:批料3的TGA

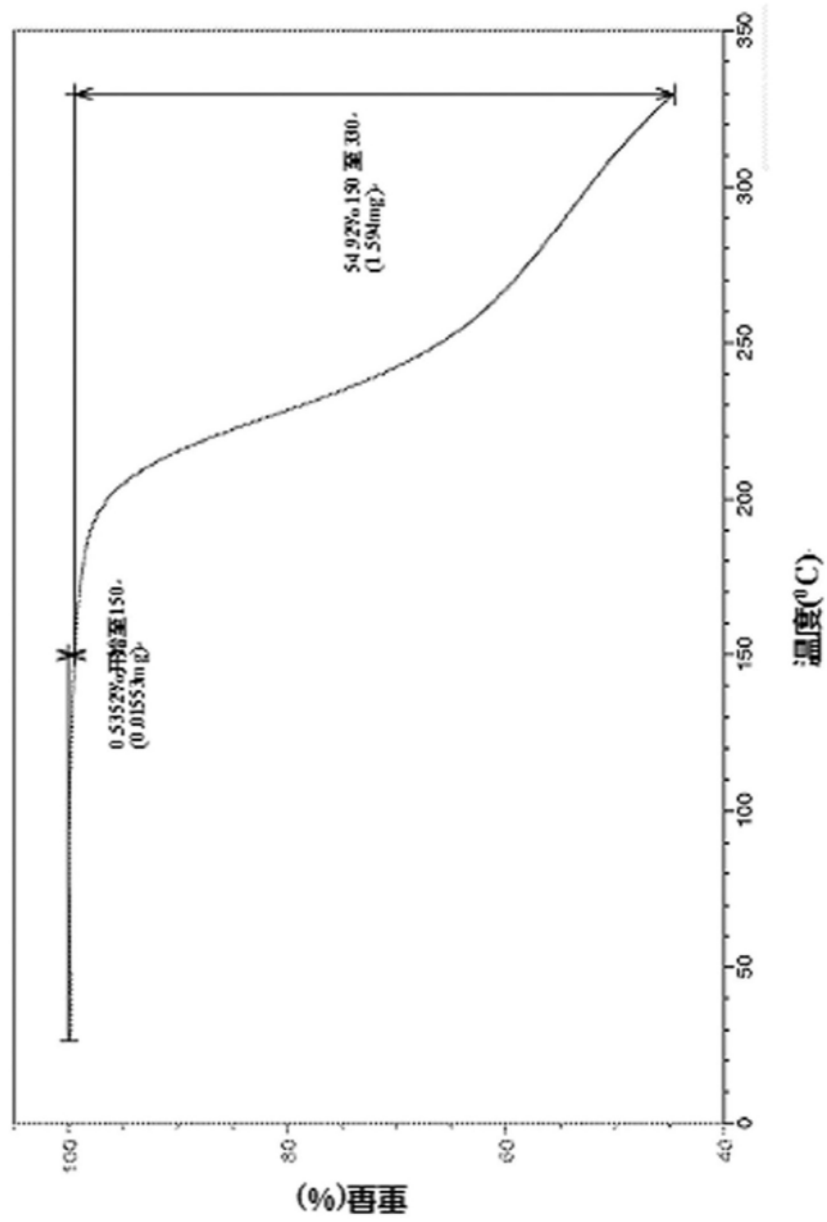


图8:批料4的TGA

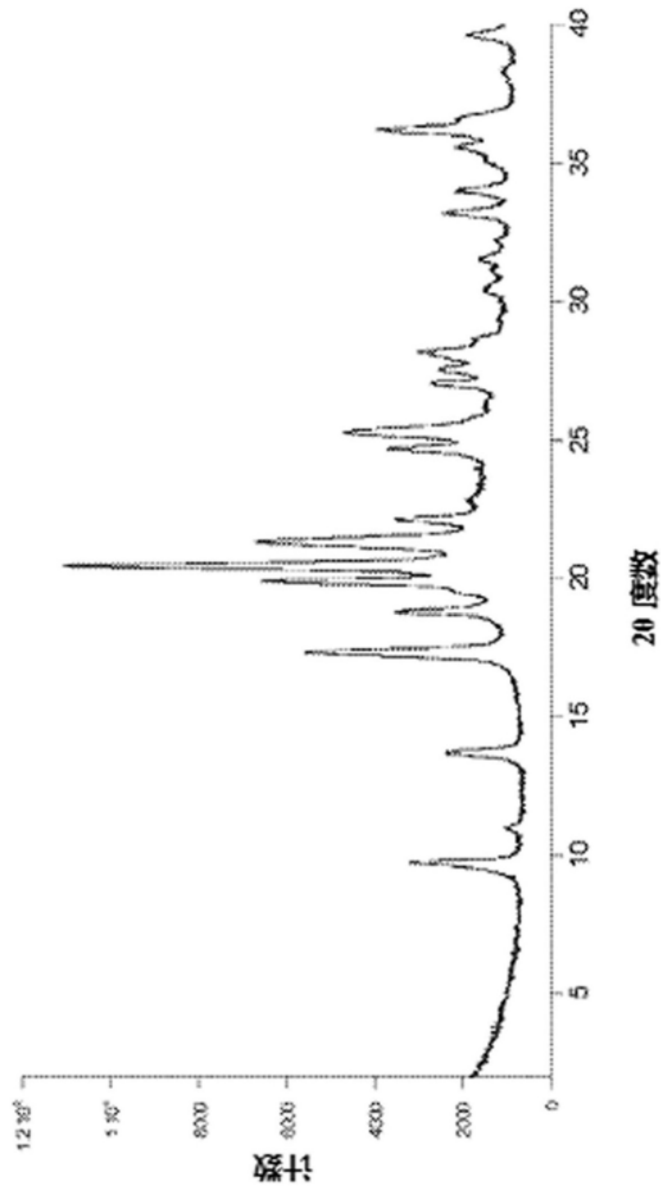


图9:批料5的XRPD衍射图

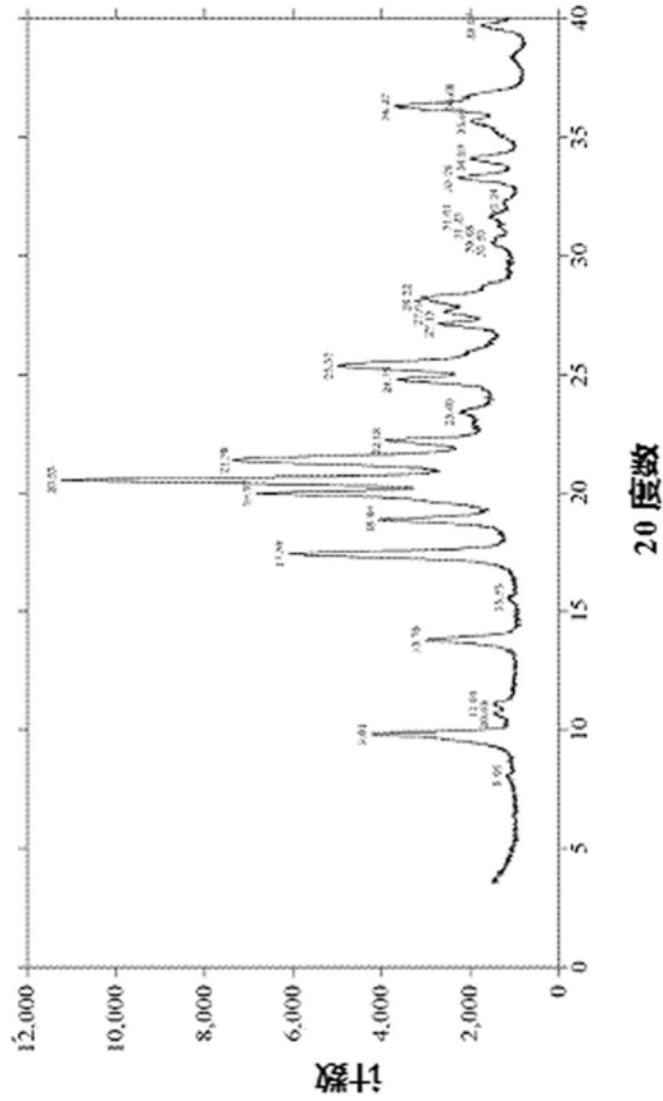


图10:在t=2个月时批料5的XRPD衍射图

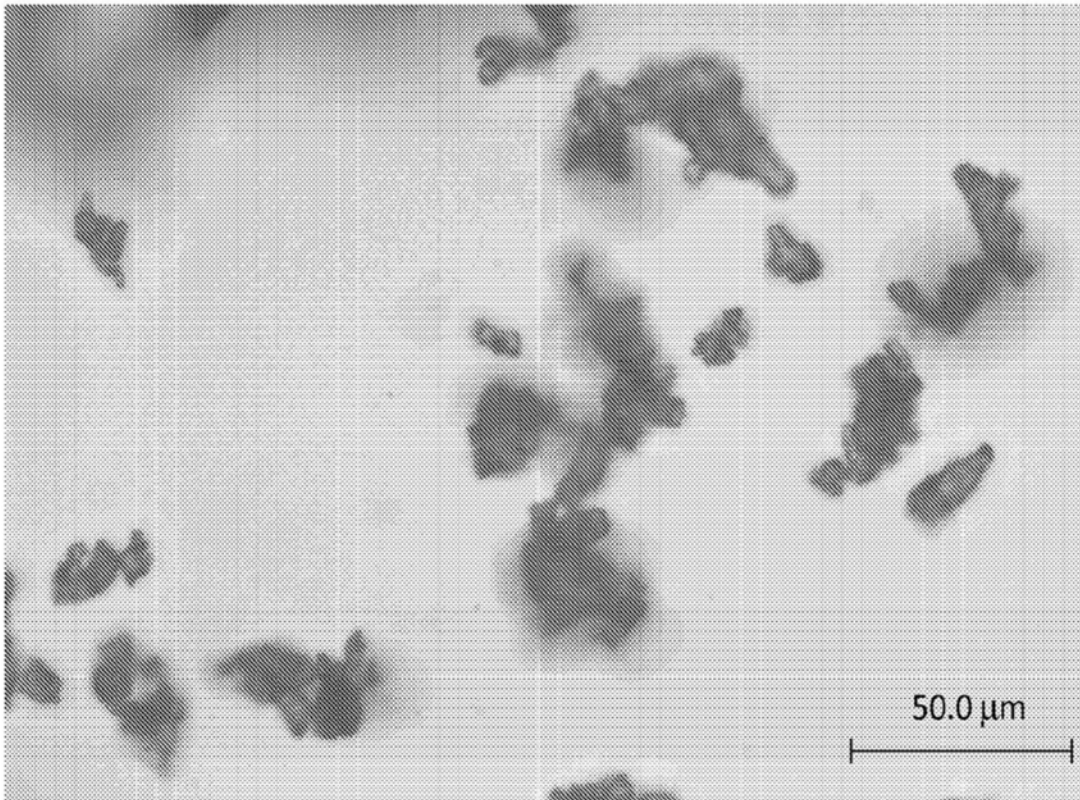


图11:批料5的光学显微图

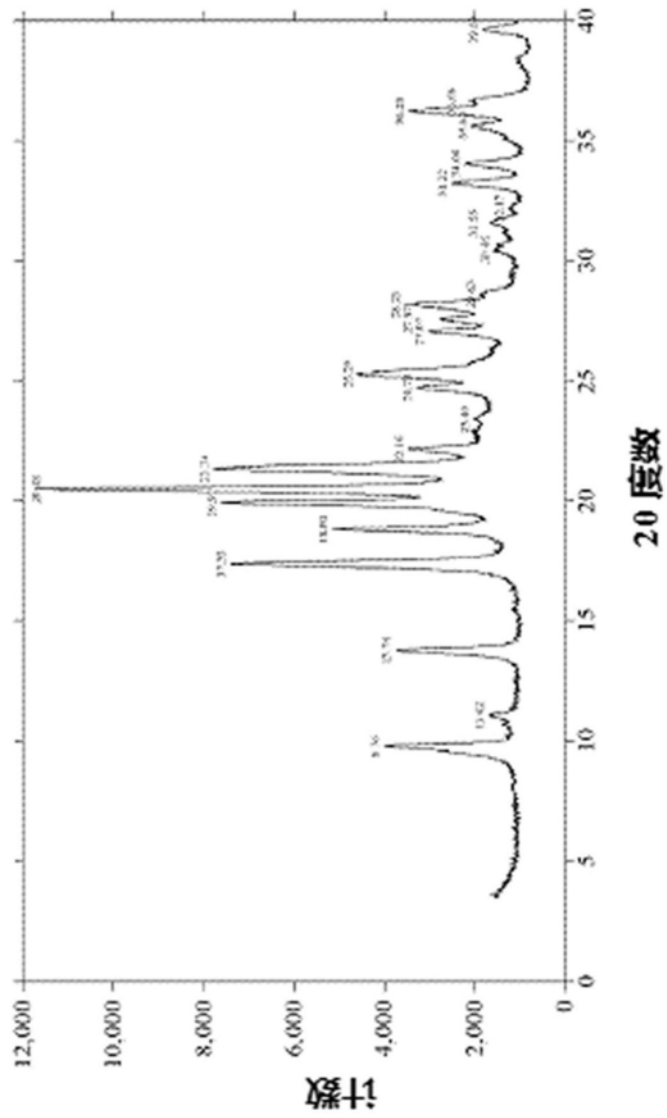


图12:在t=2个月时批料6的XRPD衍射图

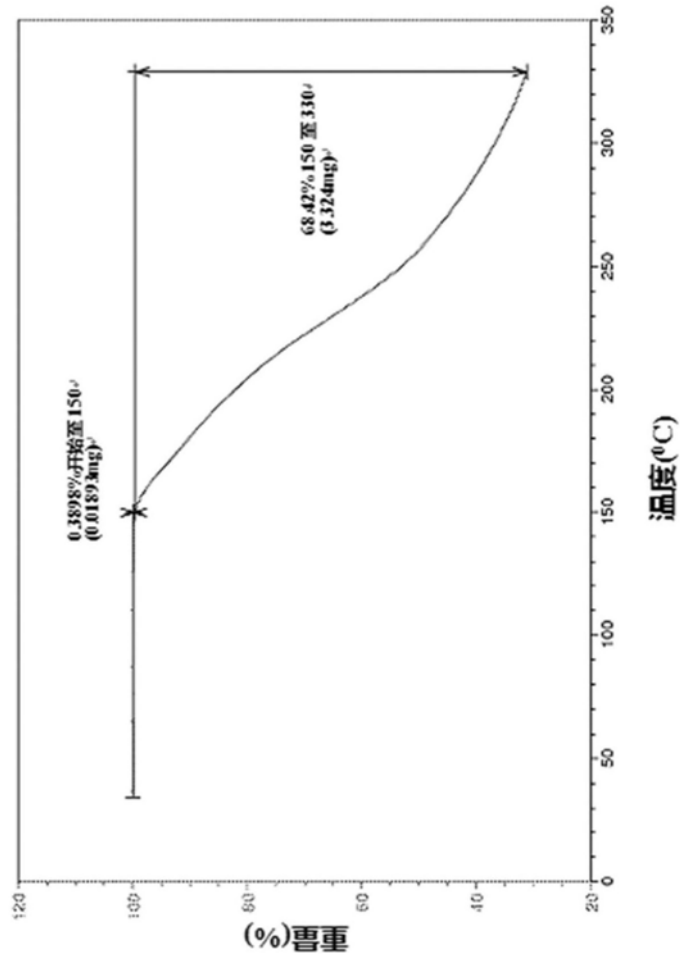


图13:批料5的TGA

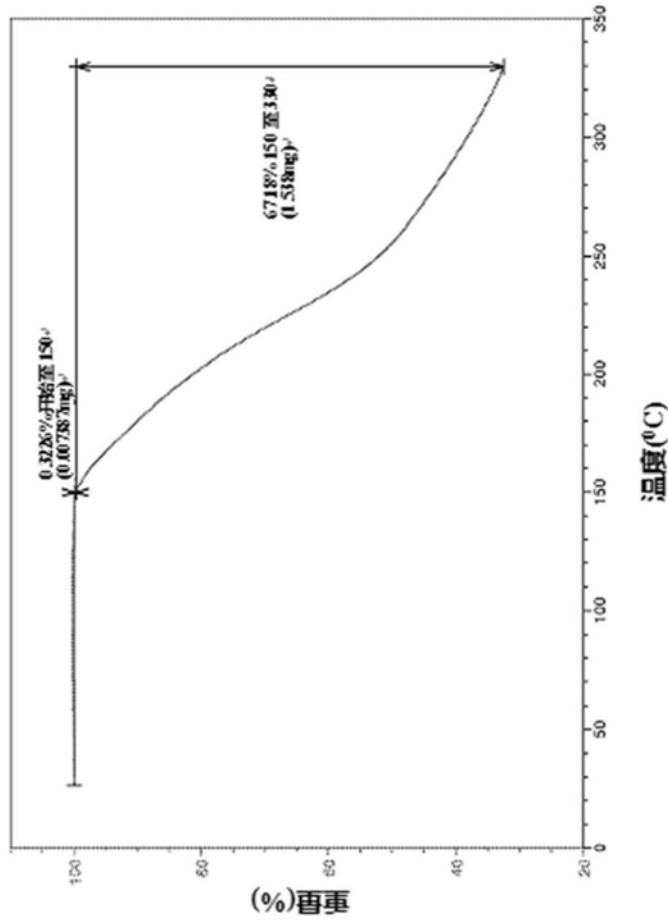


图14:批料6的TGA

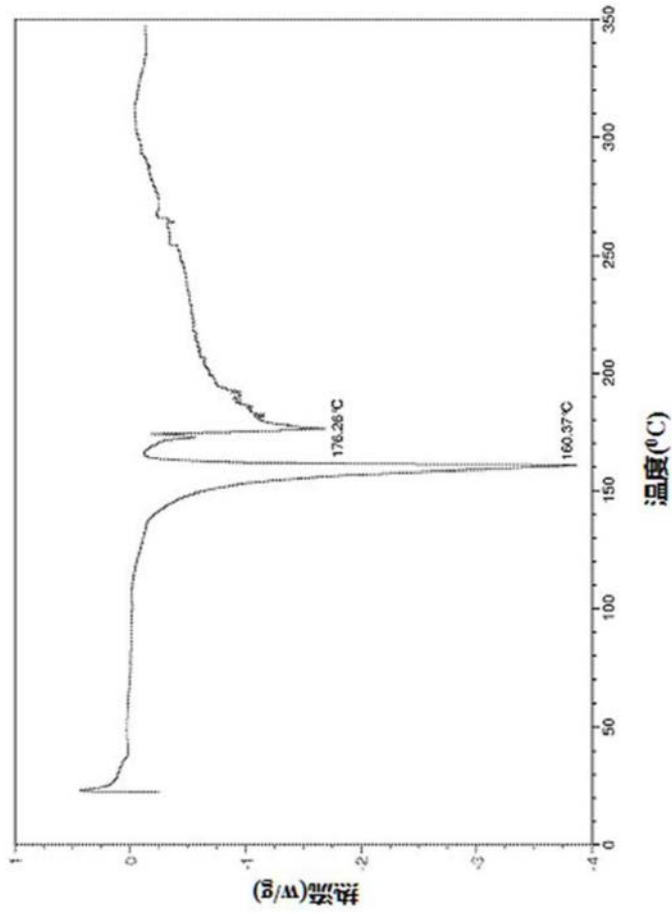


图15:批料5的DSC